



Міністерство освіти і науки України  
Сумський державний університет  
Навчально-науковий медичний інститут

Божко Н. В.,  
Чорна І. В.

## ***МЕТАБОЛІЗМ ВУГЛЕВОДІВ***

*Конспект лекцій*

Суми  
Сумський державний університет  
2022

Міністерство освіти і науки України  
Сумський державний університет  
Навчально-науковий медичний інститут

## ***МЕТАБОЛІЗМ ВУГЛЕВОДІВ***

### *Конспект лекцій*

для студентів спеціальностей  
222 «Медицина», 228 «Педіатрія», 221 «Стоматологія»

Затверджено  
на засіданні кафедри біофізики, біохімії,  
фармакології та біомолекулярної  
інженерії як конспект лекцій  
із дисципліни «Біологічна та  
біоорганічна хімія».  
Протокол № 7 від 31.05.2022 р.

Суми  
Сумський державний університет  
2022

Метаболізм вуглеводів : конспект лекцій / укладач і:  
Н. В. Божко, І. В. Чорна. – Суми : Сумський державний  
університет, 2022. – 89 с.

Кафедра біофізики, біохімії, фармакології  
та біомолекулярної інженерії НН МІ

Передмова . . . . .	6
Лекція 1. Метаболізм вуглеводів: гліколіз, аеробне окислення глюкози; глікогеноліз та біосинтез глікогену. . . . .	7
1.1. Класифікація вуглеводів. . . . .	7
1.2. Ферментативні реакції анаеробного та аеробного гліколізу. Регуляція гліколізу. . . . .	13
1.3. Етапи аеробного розщеплення глюкози. Окислювальне декарбоксілювання пірувату. . . . .	20
1.4. Човникові механізми транспорту відновлювальних еквівалентів гліколітичного НАДН·Н <sup>+</sup> у мітохондрії в аеробних умовах. . . . .	24
1.5. Ферментативні реакції синтезу глікогену (глікогенез). . . . .	26
1.6. Ферментативні реакції розщеплення глікогену (глікогеноліз). . . . .	29
1.7. Каскадні механізми цАМФ-залежної регуляції активностей глікогенфосфорилази та глікогенсинтази. . . . .	32
1.8. Генетичні порушення метаболізму глікогену. . . . .	35
1.9. Метаболізм вуглеводних компонентів глікокон'югатів. . . . .	39
1.10. Генетичні порушення метаболізму глікокон'югатів	45
Лекція 2. Метаболізм вуглеводів: альтернативні шляхи обміну моносахаридів: пентозофосфатний цикл; метаболізм фруктози, галактози. Глюконеогенез. Регуляція обміну вуглеводів, ензимопатії вуглеводного обміну. Біохімія цукрового діабету. . . . .	50
2.1. Пентозофосфатний шлях окиснення глюкози: біологічне значення, послідовність реакцій, особливості функціонування в різних тканинах. . . . .	50
2.2. Глюконеогенез: фізіологічне значення, субстрати, ферментативні реакції, регуляторні ферменти, енергетика процесу. . . . .	61

2.3. Метаболічний шлях та ферментативні реакції перетворення фруктози. . . . .	71
2.4. Метаболічний шлях та ферментативні реакції перетворення галактози. . . . .	73
2.5. Спадкові ензимопатії, пов'язані з генетичними дефектами синтезу ферментів ПФШ, метаболізму фруктози й галактози. . . . .	74
2.6. Механізми регуляції концентрації глюкози в крові. .	76
2.7. Біохімія цукрового діабету. . . . .	81
Список літератури. . . . .	88

## Передмова

Біохімія – динамічна, інформаційна й постійно фактологічно наповнювана наука. Сучасна медицина не може обійтися без повного розуміння процесів, що відбуваються на клітинному й молекулярному рівнях у фізіологічно нормальних або патологічних умовах. З іншого боку, об'єми інформації постійно зростають, ґрунтуючись на стабільному потоці нових досягнень, відкриттів, теорій і гіпотез. З огляду на вищесказане важливим завданням під час опанування необхідного інформаційного потоку є структуроване й зрозуміле викладення матеріалу із необхідними роз'ясненнями та обґрунтуванням. Тому під час написання цього конспекту лекцій перед нами постало завдання розробити методичний матеріал для максимально комфортного сприйняття й розуміння, з продуманою структурою та в повній відповідності до освітньої програми й силабусу.

У конспекті висвітлено основні питання метаболізму вуглеводів, акцентовано увагу на певних клінічних аспектах основних метаболічних процесів, вказано клініко-діагностичне значення окремих метаболітів, детально висвітлено біохімічні основи розвитку й перебігу одного з найпоширеніших метаболічних захворювань – цукрового діабету.

## Лекція 1

### Метаболізм вуглеводів: гліколіз, аеробне окислення глюкози; глікогеноліз та біосинтез глікогену

#### План

1. Класифікація вуглеводів.
2. Ферментативні реакції анаеробного та аеробного гліколізу. Регуляція гліколізу.
3. Етапи аеробного розщеплення глюкози. Окислювальне декарбоксилювання пірувату.
4. Човникові механізми транспорту відновлювальних еквівалентів гліколітичного НАДН·Н<sup>+</sup> у мітохондрії в аеробних умовах.
5. Ферментативні реакції синтезу глікогену (глікогенез).
6. Ферментативні реакції розщеплення глікогену (глікогеноліз).
7. Каскадні механізми цАМФ-залежної регуляції активностей глікогенфосфорилази та глікогенсинтази.
8. Генетичні порушення метаболізму глікогену.
9. Метаболізм вуглеводних компонентів глікокон'югатів.
10. Генетичні порушення метаболізму глікокон'югатів.

#### 1.1. Класифікація вуглеводів

**Вуглеводи** – це органічні речовини із загальною формулою  $C_n(H_2O)_m$ . Хімічне визначення: вуглеводи – це поліоксиальдегіди або поліоксикетони (прості вуглеводи), або продукти їх конденсації (складні вуглеводи). Вуглеводи наявні в усіх живих організмах і їм притаманні найрізноманітніші функції.

Нижче наведено біологічні функції вуглеводів.

1. *Енергетична функція* (моносахариди, гомополісахариди). Організм людини за рахунок вуглеводів одержує 60–70 % енергії.

2. *Структурна функція* (гетерополісахариди). Хондроїтинсульфат виконує структурну функцію в кістковій тканині.

3. Вуглеводи входять до складу складних білків – глікопротеїнів (ферментів, гормонів, рецепторів, імуноглобулінів). Олігосахаридні фрагменти глікопротеїнів і гліколіпідів плазматичних мембран беруть участь у процесах розпізнавання клітинами одна одної. Вуглеводи безпосередньо або в складі більш складних сполук використовуються для побудови мембран і виконують *бар'єрні, захисні, рецепторні* та інші функції.

4. Вуглеводи входять до складу складних ліпідів – гліколіпідів. Наприклад, генетично детерміновані відмінності в групах крові за системою АВ0 визначаються особливістю будови олігосахаридних залишків у складі гліколіпідів мембран еритроцитів.

5. Вуглеводи є *складовими компонентами нуклеїнових кислот, нуклеотидних коферментів*.

6. *Запасна, резервна функція* (глікоген – запасний вуглевод в організмі).

7. Деякі проявляють *біологічну активність*: гепарин (антикоагулянт крові), серцеві глікозиди (лікувальні препарати), мукополісахариди (зв'язують воду та іони).

Залежно від складу, структури та фізико-хімічних властивостей вуглеводи поділяють на дві групи:

1) прості вуглеводи – моносахариди, або монози;

2) складні вуглеводи – продукти конденсації моносахаридів.

Серед складних вуглеводів також виділяють дві групи:

а) олігосахариди (число моносахаридних залишків від 2 до 10: ди-, три-, тетрасахариди тощо);

б) полісахариди (кількість моносахаридних залишків більше 10).

**Моносахариди** – це прості вуглеводи, які в розчині не гідролізують, або це багатоатомні альдегідо- або кетоспирти.



## Номенклатура й класифікація

Для моносахаридів характерне закінчення *-оза*. Їх класифікують:

– за кількістю атомів С на:

а) *тріози* (С3) (гліцеральдегід і діоксиацетон);

б) *тетрози* (С4) (еритроза, треоза, еритрулоза);

в) *пентози* (С5) (рибоза, арабіноза, ксилоза, ликсоза; рибулоза, ксилулоза);

г) *гексози* (С6) (глюкоза, галактоза, маноза, фруктоза та ін.).

– за головною функціональною групою:

а) *альдозы* (рибоза, глюкоза, галактоза);

б) *кетозы* (рибулоза, ксилулоза, фруктоза).

Усі вуглеводи, що входять до складу організму людини, належать до D – стереохімічного ряду.

**Олігосахариди** – це складні вуглеводи, що в розчині гідролізують на декілька (від 2 до 10) моносахаридних залишків.

Приклади дисахаридів:

а) *лактоза* (або молочний цукор) міститься в молоці (4–5 %), складається із  $\beta$ ,D-галактози та  $\alpha$ ,D-глюкози, зв'язаних  $\beta$ -1,4-глікозидним зв'язком;

б) *сахароза* (буряковий або тростинний цукор) – широко поширений харчовий вуглевод, складається із  $\alpha$ ,D-глюкози та  $\beta$ ,D-фруктози, зв'язаних  $\alpha$ -1,2-глікозидним зв'язком;

в) *мальтоза* – продукт часткового гідролізу крохмалю або глікогену; складається із 2 залишків  $\alpha$ ,D-глюкози, зв'язаних  $\alpha$ -1,4-глікозидним зв'язком.

**Полісахариди** (глікани, поліглікозиди) – це біополімери, побудовані з великої кількості моносахаридних залишків, зв'язаних глікозидними зв'язками, і характеризуються високим ступенем полімеризації.

Полісахариди поділяють на види, наведені нижче.

**Гомополісахариди** – це біополімери, що складаються з великої кількості однакових моносахаридних залишків. Представники: крохмаль, глікоген, целюлоза, декстран, інулін, пектин.

*Крохмаль* – продукт фотосинтезу рослин – являє собою суміш двох гомополісахаридів: лінійного – амілози та розгалуженого – амілопектину. Загальна формула  $(C_6H_{10}O_5)_n$ . Структурною одиницею є  $\alpha$ ,D-глюкоза, залишки якої зв'язані між собою  $\alpha$ -1,4 та 1,6 глікозидними зв'язками. Приблизно 20 % крохмалю становить амілоза і 80 % припадає на амілопектин. Полісахариди крохмалю побудовані із залишків глюкози, що з'єднані в амілозі та лінійних ланцюгах амілопектину  $\alpha$ -1,4-глікозидними зв'язками, а в точках галуження амілопектину – міжланцюговими  $\alpha$ -1,6-глікозидними зв'язками.

*Глікоген* – тваринний крохмаль, резервний вуглевод усіх тканин людини. Загальна формула  $(C_6H_{10}O_5)_n$ . Складається із залишків  $\alpha$ ,D-глюкози, зв'язаних  $\alpha$ -1,4, та  $\alpha$ -1,6 – глікозидними зв'язками. На відміну від крохмалю він більш розгалужений. Під час гідролізу в кислому середовищі глікоген подібно до крохмалю розщеплюється з утворенням декстринів, мальтози й, зрештою, глюкози.

*Целюлоза* (клітковина) – лінійний нерозгалужений полімер, що складається із залишків  $\beta$ ,D-глюкози (на відміну від попередніх гомополісахаридів), в організмі людини не перетравлюється, оскільки немає фермента целюлази ( $\beta$ -глюкозидази). Тільки жуйні тварини та мікроорганізми здатні її засвоювати. Однак, клітковина має важливе значення у фізіології травлення людини: стимулює перистальтику кишечника, абсорбує надлишок холестеролу та жовчних кислот, абсорбує токсичні речовини.

*Декстран* – полісахарид бактеріального походження. Використовують у медицині як плазмо- й кровозамінник (фармпрепарати: поліглюкін та реополіглюкін) та в біохімічних дослідженнях як гель для хроматографії.

*Інулін* – лінійний рослинний полісахарид, що складається із залишків  $\beta$ ,D-фруктози. Внутрішньовенне введення інуліну використовують для визначення швидкості клубочкової фільтрації нирок. Інулін також застосовують у дієтичному харчуванні як замітник цукру (наприклад, при цукровому діабеті) та як пребіотик.

*Пектин* – полісахарид рослинного походження, молекули якого складаються із залишків  $\alpha$ -D-галактуронової кислоти. Пектин є основою лікарських препаратів. Установлено, що пектинові речовини регулюють вміст холестеролу, виводять радіонукліди, прискорюють лікування опіків та загоювання ран.

**Гетерополісахариди** (гетероглікани, мукополісахариди) – це біополімери, що складаються із різних залишків моносахаридів, що багаторазово повторюються.

Перелік гетеро полісахаридів наведений нижче.

*Гіалуронова кислота* – це несультатований гетерополісахарид з лінійною структурою, що містить у своєму складі два типи структурних одиниць:  $\beta$ ,D-глюкуронову кислоту та N-ацетилглюкозамін. Вони поєднані один з одним  $\beta$ -1,3-глікозидними зв'язками, ці дисахаридні фрагменти зв'язані у молекулі гіалуронової кислоти  $\beta$ -1,4-глікозидними зв'язками. Отже, у молекулі гіалуронової кислоти чергуються залишки глюкуронової кислоти та N-ацетилглюкозаміну і  $\beta$ -1,3- й  $\beta$ -1,4-глікозидні зв'язки. Гіалуронова кислота слугує біологічним цементом, що заповнює міжклітинний простір. Особливо високий її вміст у шкірі, скловидному тілі ока, пуповинному канатику новонароджених, хрящах та синовіальній рідині суглобів. Сітка гіалуронової кислоти у вигляді гелю є своєрідним біологічним фільтром, що затримує мікробні та інші крупні молекули, які потрапляють в організм. Розрив глікозидних зв'язків у ланцюгах гіалуронової кислоти викликає її деполімеризацію. У результаті фільтрувальна система порушується. У клітинах організму є спеціальний фермент – гіалуронідаза, який, виділяючись у міжклітинний простір, може підвищувати міжклітинну проникність. Під час запліднення яйцеклітини гіалуронідаза, що виділяється сперматозоїдом, сприяє проникненню його всередину яйцеклітини. Деякі бактерії містять ферменти типу гіалуронідази, що дозволяє їм проникати з кров'яного русла в міжклітинний простір. У тканинах гіалуронова кислота утворює комплекси з білками – протеоглікани. Ці вуглеводно-білкові комплекси виконують функцію механічного захисту клітин. Висока в'язкість та

слизоподібна консистенція протеогліканів дозволяє їм виконувати функцію біологічних мастил. Вони вистилають поверхні судин, слизової носа, трахеї, бронхів і тим самим запобігають їх механічному пошкодженню. Ще однією важливою функцією гіалуронової кислоти є утримання та зв'язування води й катіонів, завдяки чому регулюється міжклітинний осмотичний тиск.

*Хондроїтинсульфати* – найбільш поширені кислі гетерополісахариди в тканинах людини. Вони складаються із  $\beta$ ,D-глюкуронової кислоти та N-ацетил-глюкозаміну сульфатованого в 2, 4 або 6 положеннях. Хондроїтинсульфати входять до складу шкіри, кісткової тканини, трахеї, хрящів, аорти, артерій. У вільному стані не перебувають, завжди зв'язані з білками. Різновидом такого білково-вуглеводного комплексу є дерматансульфат, що входить до складу шкіри, аорти й наділений деякими антикоагуляційними властивостями.

*Гепарин* – специфічний полісахарид, що на відміну від решти кислих гетерополісахаридів не входить до складу компонентів міжклітинної речовини, циркулює в крові у вільному стані. Молекула гепарину складається із залишків глюкуронової кислоти, глюкозаміну та сірчаної кислоти. Монозні залишки зв'язані між собою  $\beta$ -1,4-глікозидними зв'язками. Гепарин синтезується тучними клітинами сполучної тканини й виділяється під час їх розпаду (цитолізу) в міжклітинне середовище та кров'яне русло. У крові гепарин нековалентно зв'язується зі специфічними білками. Основна функція гепарину – антикоагулянт крові, що блокує дію антитромбіну III. Гепарин міститься в печінці, легенях, селезінці, щитовидній залозі, крові, а також, імовірно, у інших тканинах та органах.

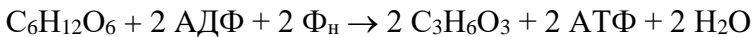
*Мурамін* – гетерополісахарид клітинної стінки бактерій, що являє собою нерозгалужений механічно міцний ланцюг. Клітинна стінка захищає мембрану бактерій від зовнішніх ушкоджень. У цілому структурним матеріалом клітинної стінки бактерій є протеоглікановий комплекс – муреїн, до складу якого входить мурамін. Муреїн – це змішаний біополімер,

протеоглікан або пептидоглікан, що складається з невеликих пептидних ланцюгів (4 амінокислоти). Муреїнова оболонка є субстратом для ферменту – лізоциму (мурамідази). Лізоцим входить до складу травних соків ШКТ людини та гідролітично розщеплює глікозидні зв'язки муреїнової оболонки бактерій, розміщені ближче до пептидних ланцюгів. За цю здатність лізоцим відносять до неспецифічних факторів імунологічного захисту організм людини.

## **1.2. Ферментативні реакції анаеробного та аеробного гліколізу. Регуляція гліколізу**

Гліколіз (від гр. *glycys* – солодкий + *lysis* – розчинення, розпад) – це метаболічний шлях, у якому одна молекула глюкози перетворюється на дві молекули пірувату. Реакції гліколізу відбуваються в цитозолі клітини. Піруват може бути далі метаболізований до лактату (анаеробні умови). Під час інтенсивної м'язової роботи, коли кількість кисню обмежена, молочна кислота (лактат) може накопичуватися в м'язах (молочнокислий ацидоз). Анаеробний гліколіз є основним способом одержання енергії для еритроцитів, оскільки в цих клітинах відсутні мітохондрії.

Отже, анаеробний гліколіз – це послідовність ферментативних реакцій, що призводять до перетворення однієї молекули глюкози на дві молекули лактату з одночасним утворенням двох молекул АТФ. Сумарне рівняння гліколізу за анаеробних умов можна представити так:



В анаеробних організмах, таких, як дріжджі, піруват перетворюється не в лактат, а в етанол, тобто відбувається спиртове бродіння:

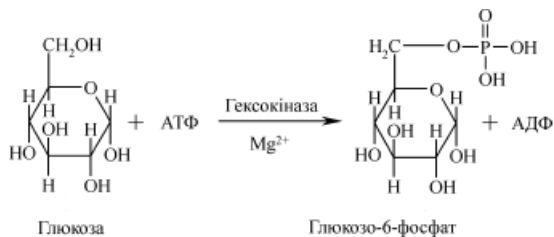


Перетворення глюкози на піруват налічує 10 послідовних ферментативних реакцій, що повністю співпадають як для аеробного, так і для анаеробного гліколізу й розрізняються лише після утворення пірувату: для аеробного гліколізу піруват є

кінцевим продуктом, тоді як при анаеробному гліколізі відбувається додаткова реакція відновлення пірувату до лактату. Відмінністю між анаеробним та аеробним гліколізом є також метаболізм відновленого НАДН·Н<sup>+</sup>: за анаеробних умов його використовують для відновлення пірувату до лактату, тоді як в аеробних умовах гліколітичний НАДН·Н<sup>+</sup> віддає свої відновлювальні еквіваленти в мітохондріальний ланцюг транспорту електронів. Кожна хімічна реакція гліколізу утворює субстрат для наступної реакції. Умовно виділяють дві стадії гліколізу: 1) підготовча стадія – це перші п'ять реакцій, у яких відбувається розщеплення однієї молекули глюкози до двох молекул фосфотріоз (гліцеральдегід-3-фосфату та діоксіацетонфосфату). На цій стадії витрачаються дві молекули АТФ; 2) стадія запасання енергії – це наступні п'ять реакцій, у яких дві молекули фосфотріоз перетворюються на дві молекули пірувату з утворенням чотирьох молекул АТФ. Отже, сумарний вихід АТФ становить дві молекули.

Розглянемо послідовність ферментативних реакцій гліколізу.

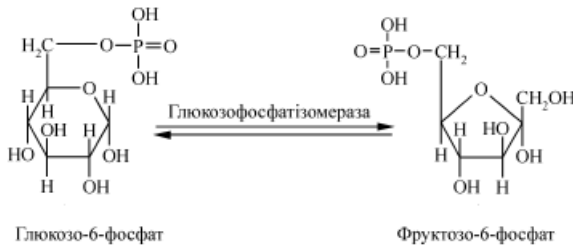
У першій реакції гліколізу відбувається перенос залишку фосфорної кислоти з АТФ на глюкозу під впливом *гексокінази*, у результаті чого глюкоза перетворюється на глюкозо-6-фосфат, а АТФ перетворюється на АДФ:



Дана реакція практично незворотна у фізіологічних умовах. Гексокіназа, подібно до інших кіназ, потребує для прояву своєї активності іон  $\text{Mg}^{2+}$ . У печінці та підшлунковій залозі цю реакцію каталізує *глюкокіназа*. Утворення глюкозо-6-фосфату є своєрідною «пасткою» для глюкози: мембрана клітини непроникна для фосфорильованої глюкози, оскільки немає

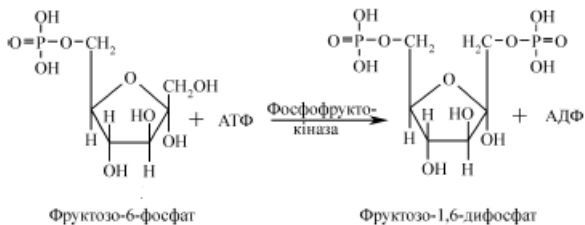
відповідних транспортних білків. Фосфорилування глюкози також призводить до зменшення концентрації вільної глюкози в цитозолі. Так створюються сприятливі умови для полегшеної дифузії глюкози з крові в клітини за участю транспортного білка ГЛЮТ-2. Фосфорилування глюкози в гепатоцитах у період травлення забезпечується глюкокіназою, тоді як за низької концентрації глюкози крові в постабсорбтивному стані реакцію каталізує активна за цих умов гексокіназа.

У другій реакції гліколізу відбувається перетворення (ізомеризація) глюкозо-6-фосфату (адьдози) на фруктозо-6-фосфат (кетозу) під дією *глюкозофосфатізомерази*:



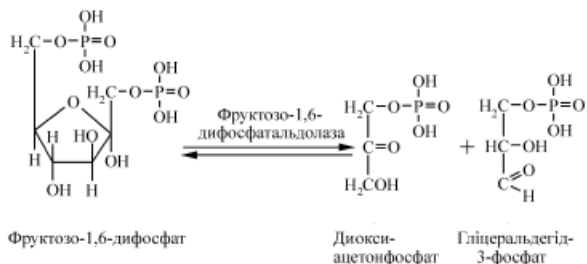
Реакція зворотна, у фізіологічних умовах рівновага реакції зсунута праворуч.

У третій реакції гліколізу відбувається фосфорилування фруктозо-6-фосфату за рахунок АТФ з утворенням фруктозо-1,6-дифосфату під дією *фосфофруктокінази* (ФФК):



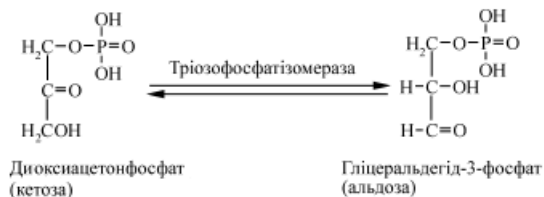
У цій реакції відбувається значна втрата вільної енергії, тому вона практично незворотна. ФФК є ключовим ферментом гліколізу, який визначає швидкість усього процесу. Активність ФФК регулюється алостеричними модуляторами.

У четвертій реакції гліколізу відбувається розщеплення фруктозо-1,6-дифосфату на два тріозофосфати: диоксиацетонфосфат (ДАОФ) і гліцераальдегід-3-фосфат (ГА-3-Ф) під дією *фруктозо-1,6-дифосфатальдолази*:



Реакція перебуває в стані рівноваги.

У п'ятій реакції гліколізу відбувається ізомеризація ДАОФ на ГА-3-Ф під дією *тріозофосфатізомерази*:

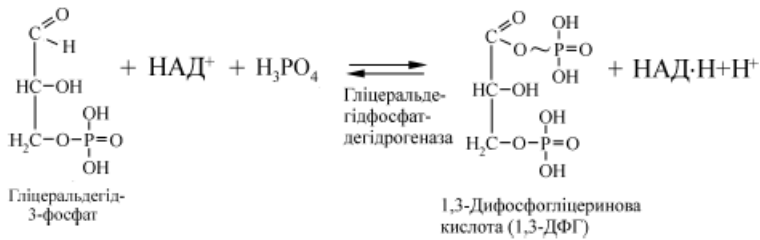


Реакція дуже швидка, лише D-ізомер ГА-3-Ф утворюється. Реакція оборотна. У рівновазі 96 % тріозофосфату є у формі ДГАФ. Однак реакція відбувається в напрямку перетворення ДГАФ у ГА-3-Ф, що піддається перетворенням у наступних реакціях гліколізу.

Отже, з однієї молекули глюкози в результаті п'яти реакцій утворюється дві молекули гліцераальдегід-3-фосфату.

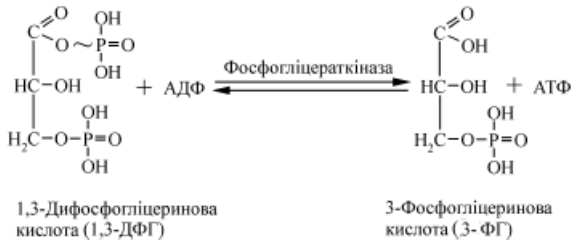
У шостій реакції гліколізу відбувається окислення ГА-3-Ф до 1,3-дифосфогліцеринової кислоти (1,3-ДФГ) під дією *гліцераальдегід-3-фосфатдегідрогенази*:





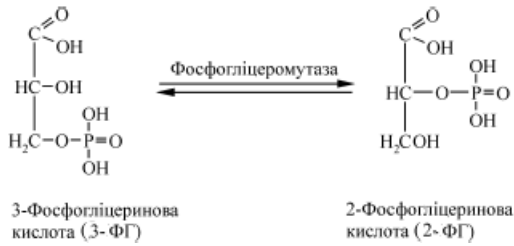
1,3-ДФГ містить у своєму складі макроергічний фосфатний зв'язок. Також у цій реакції бере участь неорганічний фосфат. Молекула НАД<sup>+</sup> відновлюється до НАДН·Н<sup>+</sup>, який в аеробних умовах передає свої відновлювальні еквіваленти на внутрішньомітохондріальний НАД<sup>+</sup> та, далі, у дихальний ланцюг мітохондрій для генерації енергії АТФ.

У сьомій реакції гліколізу відбувається перетворення 1,3-ДФГ на 3-фосфогліцеринову кислоту (3-ФГ) під дією *фосфогліцераткінази*:

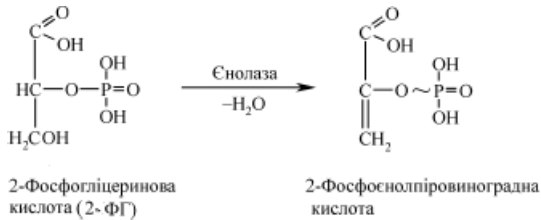


Макроергічний фосфат 1,3-ДФГ використовується для синтезу АТФ із АДФ. Це перша реакція у гліколізі, в якій шляхом субстратного фосфорилування відбувається утворення АТФ.

У восьмій реакції гліколізу 3-ФГ перетворюється на 2-ФГ під дією *фосфогліцеромутази*:

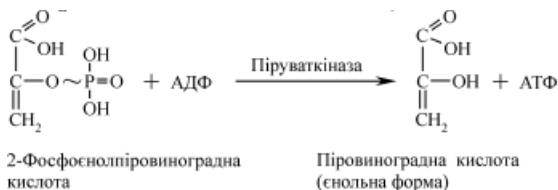


У дев'ятій реакції гліколізу 2-ФГ дегідратується (втрачає молекулу води) й перетворюється на 2-фосфоенолпірувіноградну кислоту (ФЕП) під дією *єнолази*:



ФЕП містить у своєму складі макроергічний фосфатний зв'язок.

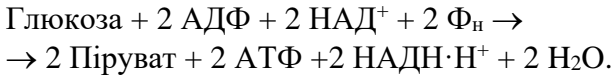
У десятій реакції гліколізу 2-фосфоенолпіруват, подібно до 1,3-дифосфогліцеринавої кислоти, вступає в реакцію переетерифікації з АДФ під дією *піруваткінази*:



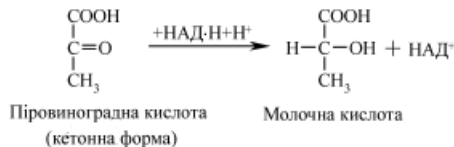
Це ще одна реакція субстратного фосфорилування в гліколізі, у якій відбувається утворення АТФ. Реакція незворотна. Піруваткіназа є регуляторним ферментом, активність якого регулюється алостеричними модуляторами й

методом ковалентної модифікації. Піруваткіназна реакція є кінцевою для аеробного гліколізу.

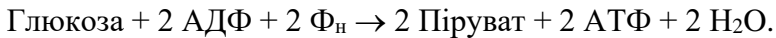
Отже, під час перетворення глюкози на дві молекули пірувату: дві молекули АТФ продукуються та дві молекули 2 НАД<sup>+</sup> відновлюються до 2 НАДН·Н<sup>+</sup>. Сумарне рівняння гліколізу за аеробних умов можна репрезентувати у вигляді такої схеми:



За умов анаеробного гліколізу відбувається відновлення пірувату до лактату за рахунок гліколітичного НАДН·Н<sup>+</sup>, що утворився в результаті окислення гліцеральдегід-3-фосфату до 1,3-дифосфогліцеринової кислоти. Реакція каталізується *лактатдегідрогеназою*:



Сумарне рівняння анаеробного гліколізу можна репрезентувати у вигляді схеми



**Регуляція гліколізу** здійснюється зворотнім зв'язуванням алостеричних ефекторів (інгібіторів, активаторів), ковалентною модифікацією та методом зміни кількості ферментів (індукція синтезу). Є три контрольні точки гліколізу – це реакції, що каталізуються ферментами *гексокіназою*, *фосфофруктокіназою* та *піруваткіназою*. Ці три реакції незворотні.

*Гексокіназа* інгібується надлишком глюкозо-6-фосфату, що є продуктом реакції (регуляція за механізмом негативного зворотного зв'язку). Для *фосфофруктокінази* інгібіторами є АТФ і метаболіт циклу трикарбонових кислот цитрат, а активаторами – АМФ та фруктозо-2,6-дифосфат. Інтенсифікація окислювальних процесів, що характеризується накопиченням у

клітині АТФ і субстратів циклу трикарбонових кислот, завдяки цьому механізму сприяє збереженню пулу глюкози. *Піруваткіназа* інгібується АТФ, ацетил-КоА та аланіном, а фруктозо-1,6-дифосфат є алостеричним активатором цього ферменту. Печінкова ізоформа піруваткінази регулюється методом ковалентної модифікації: дефосфорилована форма ферменту активна, а фосфорилована – неактивна). Синтез піруваткінази гепатоцитів індукується в умовах підвищеного споживання вуглеводної їжі та зростання секреції інсуліну.

Отже, гліколіз – це не лише основний спосіб утилізації глюкози в клітинах, він є унікальним, оскільки може використовувати кисень, якщо такий доступний (аеробні умови), але може протікати і за його відсутності (анаеробні умови). Крім того, на проміжних стадіях у гліколізі утворюються тривуглецеві інтермедіати, використовувані для біосинтезу низки речовин.

### **1.3. Етапи аеробного розщеплення глюкози. Окислювальне декарбоксілювання пірувату**

Аеробний катаболізм глюкози до  $\text{CO}_2$  та  $\text{H}_2\text{O}$  відбувається в три етапи: 1) аеробний гліколіз – окислення глюкози з утворенням двох молекул пірувату; 2) перетворення пірувату на ацетил-КоА (окислювальне декарбоксілювання пірувату); 3) загальний шлях катаболізму, що включає окислення ацетил-КоА в циклі трикарбонових кислот та процес окисного фосфорилювання в дихальному ланцюгу мітохондрій.

Окислювальне декарбоксілювання пірувату каталізується *піруватдегідрогеназним комплексом (ПДГ-комплекс)*, до складу якого входять три фермента та п'ять коферментів.

До вітамінних коферментів ПДГ-комплексу належать: ТПФ (похідний вітаміну  $\text{B}_1$ ), НАД (похідний вітаміну РР); ФАД (похідний вітаміну  $\text{B}_2$ ),  $\text{HS-CoA}$  (похідний вітаміну  $\text{B}_5$ ), амід ліпоєвої кислоти (ЛК).

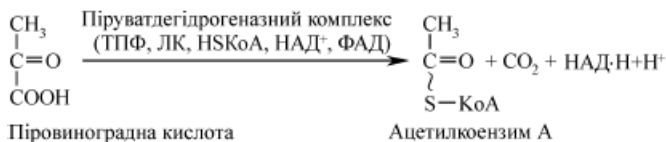
Ферменти ПДГ-комплексу:

$E_1$  = піруватдегідрогеназа (містить ТПФ; позначення ферменту  $E_1$  – ТПФ),

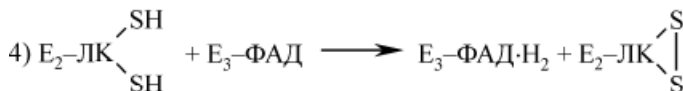
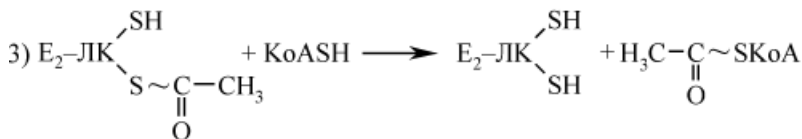
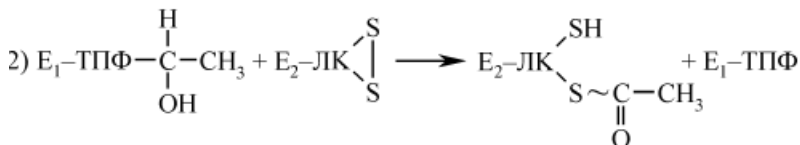
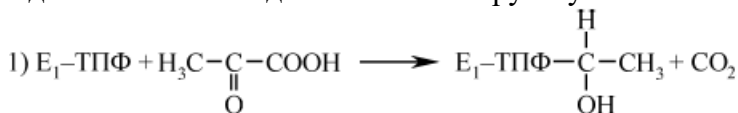
$E_2$  = дигідроліпоїлацетилтрансфераза (містить ліпоєву кислоту; позначення фермента  $E_2$ -ЛК  $\begin{matrix} \text{S} \\ | \\ \text{I} \\ | \\ \text{S} \end{matrix}$ ),

$E_3$  = дигідроліпоїлдегідрогеназа (містить ФАД; позначення фермента  $E_3$  – ФАД).

Піруват перетворюється до ацетил-КоА у матриксі мітохондрій. Сумарне рівняння реакції, яку каталізує ПДГ-комплекс, можна записати так:



Виділяють п'ять стадій окислення пірувату:



У фізіологічних умовах процес окислювального декарбоксілювання пірувату є незворотним. На першій стадії під впливом піруватдегідрогенази утворюється кінцевий

продукт обміну  $\text{CO}_2$  й гідроксиетильне похідне, зв'язане з  $\text{E}_1$  – ТПФ. На другій стадії фермент дигідроліпоїлацетилтрансфераза переносить гідроксиетильну групу від  $\text{E}_1$  – ТПФ на простетичну групу ферменту  $\text{E}_2$ , що є окисленою формою ліпоєвої кислоти (ЛК) з утворенням ацетилтіоефіру відновлених ліпоїльних груп ферменту  $\text{E}_2$ . На третій стадії фермент дигідроліпоїлацетилтрансфераза переносить ацетильну групу від відновленої ліпоєвої кислоти на зовнішній  $\text{CoA-SH}$  з утворенням відновленої форми ферменту – дигідроліпоїл- $\text{E}_2$  та кінцевого продукту окислення пірувату в піруватдегідрогеназному комплексі – ацетил- $\text{CoA}$ . На четвертій стадії фермент дигідроліпоїлдегідрогеназа окислює відновлену форму ліпоєвої кислоти, акцептуючи атоми водню власним коферментом – ФАД з утворенням відновленої ФАД-групи в складі ферменту –  $\text{E}_3$  – ФАД $\text{H}_2$ . На п'ятій стадії дигідроліпоїлдегідрогеназа каталізує реакцію дегідрування й переносу атомів водню від  $\text{E}_3$  – ФАД $\text{H}_2$  на зовнішній  $\text{NAD}^+$  з утворенням кінцевого продукту окислення –  $\text{NADH}\cdot\text{H}^+$ .

Окислювальне декарбоксілювання пірувату супроводжується утворенням  $\text{NADH}\cdot\text{H}^+$ , що постачає електрони в дихальний ланцюг і забезпечує синтез 3 молекул АТФ на одну молекулу пірувату методом окисного фосфорилування.

Активність ПДГ комплексу регулюється двома способами: 1) алостерична регуляція – методом інгібування кінцевими продуктами (ацетил- $\text{CoA}$  та  $\text{NADH}\cdot\text{H}^+$ ); 2) ковалентна модифікація – зворотне фосфорилування / дефосфорилування (дефосфорильований ПДГ-комплекс активний, тоді як фосфорилування ПДГ-комплексу призводить до його інактивації).

Оскільки співвідношення АДФ/АТФ і  $\text{NADH}\cdot\text{H}^+/\text{NAD}^+$  у клітині порівняно постійні, то прискорення утилізації АТФ призводить до підвищення концентрації АДФ та прискорення окислення  $\text{NADH}\cdot\text{H}^+$  у дихальному ланцюгу мітохондрій. Підвищення концентрації  $\text{NAD}^+$  зі свого боку стимулює окислювальне декарбоксілювання пірувату. Навпаки, підвищення концентрації АТФ і  $\text{NADH}\cdot\text{H}^+$  знижує швидкість

цього процесу. Отже, зміна співвідношень АДФ/АТФ і НАДН·Н<sup>+</sup>/НАД<sup>+</sup> – це найважливіші сигнали, що відображають енергетичні потреби клітини й регулюють швидкість окислювального декарбоксілювання пірувату. Каталітична активність ПДГ-комплексу знижується, коли в клітинах є достатньо метаболічного «палива» у вигляді жирних кислот і ацетил-КоА.

Інгібіторами ПДГ-комплексу є важкі метали, що можуть утворювати зв'язки з SH-групами ліпоєвої кислоти в складі дигідроліпоїлацетилтрансферази ПДГ-комплексу. Недостатність вітаміну В<sub>1</sub> призводить до зменшення активності піруватдегідрогенази. У хворих на алкоголізм може виникнути характерний дефіцит вітаміну В<sub>1</sub> (синдром Верніке-Корсакова), при якому спостерігаються порушення функцій нервової системи, психози, втрата пам'яті. Під час уведення таким хворим глюкози відбувається накопичення пірувату й лактату, що призводить до виникнення лактоацидозу, нерідко з летальністю.

Енергетичний баланс при аеробному окисненні однієї молекули глюкози:

Послідовність реакцій	Вихід АТФ
<b><i>I. Гліколіз: перетворення глюкози на піруват (у цитозолі):</i></b>	
• фосфорилування глюкози	-1
• фосфорилування фруктозо-6-фосфату	-1
• дефосфорилування двох молекул 1,3-дифосфогліцерату	+2
• дефосфорилування двох молекул фосфоенолпірувату	+2
2 НАДН·Н <sup>+</sup> утворюються під час окислення двох молекул гліцеральдегід-3-фосфату	
<b><i>II. Перетворення пірувату на ацетил-КоА (в мітохондріях)</i></b>	
утворюються 2 НАДН·Н <sup>+</sup>	
<b><i>III. Цикл трикарбонових кислот (у мітохондріях)</i></b>	
2 ГДФ утворюються з двох молекул сукциніл-КоА	+2

6 НАДН·Н <sup>+</sup> утворюються під час окислення двох молекул ізоцитрату, α-кетоглутарату й малату	
2 ФАДН <sub>2</sub> утворюються під час окислення двох молекул сукцинату	
<b>IV. Окисне фосфорилування (в мітохондріях)</b>	
2 НАДН·Н <sup>+</sup> утворюються під час гліколізу; кожний НАДН·Н <sup>+</sup> дає 3 АТФ (малат-аспартатна човникова система) або 2 АТФ (гліцерол-3-фосфатна човникова система)	+6 (або +4)
2 НАДН·Н <sup>+</sup> утворюються під час окисного декарбокислювання пірувату в ацетил-КоА, кожний НАДН·Н <sup>+</sup> дає 3 АТФ	+6
6 НАДН·Н <sup>+</sup> утворюються в циклі трикарбоних кислот; кожний НАДН·Н <sup>+</sup> дає 3 АТФ	+18
2 ФАДН <sub>2</sub> утворюються в циклі трикарбоних кислот; кожний ФАДН <sub>2</sub> дає 2 АТФ	+4
<b>Загальний вихід АТФ на одну молекулу глюкози +38 (або +36)</b>	

#### **1.4. Човникові механізми транспорту відновлювальних еквівалентів гліколітичного НАДН·Н<sup>+</sup> у мітохондрії в аеробних умовах**

НАДН·Н<sup>+</sup>, що утворюється в цитозолі в гліколізі під час окислення гліцеральдегід-3-фосфату, не здатний проникати через мембрану мітохондрій і тому не може передавати гідроген у дихальний ланцюг та безпосередньо використовуватися для одержання енергії. Транспорт гідрогену між позамітохондріальним та внутрішньомітохондріальними просторами здійснюється за допомогою так званих човникових систем за таким загальним механізмом: певна речовина може відновлюватися цитоплазматичним НАДН·Н<sup>+</sup> та утворена відновлена форма цієї речовини може перетинати мітохондріальні мембрани, окислюватися там ферментом, зв'язаним з електроно-транспортним ланцюгом, і потім повертатися в цитоплазму для повторення всього процесу. В організмі людини функціонують малат-аспартатна та



гліцерофосфатна човникові системи транспорту гідрогену від НАДН·Н<sup>+</sup>. Малат-аспартатна човникова система функціонує в посіб, описаний нижче. Оксалоацетат акцептує гідроген від цитоплазматичного НАДН·Н<sup>+</sup> та відновлюється до малату за допомогою цитоплазматичної малатдегідрогенази (МДГ (цит.)). Малат є відновним еквівалентом НАДН·Н<sup>+</sup>. Малат проникає через мітохондріальну мембрану за допомогою переносника в обмін на α-кетоглутарат, що виходить із мітохондрій у цитоплазму, тобто спостерігається антипорт малату та α-кетоглутарату. У мітохондріях малат віддає гідроген внутрішньомітохондріальному НАД<sup>+</sup> за допомогою мітохондріальної малатдегідрогенази (МДГ (міт.)), у результаті чого утворюється відновлена форма НАДН·Н<sup>+</sup>, що далі передає гідроген у мітохондріальний ланцюг транспорту електронів. Утворений оксалоацетат не здатний проникати через мембрану мітохондрій у цитозоль, оскільки мембрана мітохондрій для нього непроникна. Тому в реакції трансамінування з глутаматом оксалоацетат перетворюється на аспартат у мітохондріях під дією фермента мітохондріальної аспартатамінотрансферази (АсАТ). Аспартат шляхом антипорту з глутаматом переходить у цитозоль, де знову перетворюється на оксалоацетат і цикл замикається.

Гліцерофосфатна човникова система працює в клітинах білих м'язів і гепатоцитів. У цій човниковій системі гідроген від НАДН·Н<sup>+</sup> в цитозолі передається на діоксіацетонфосфат за

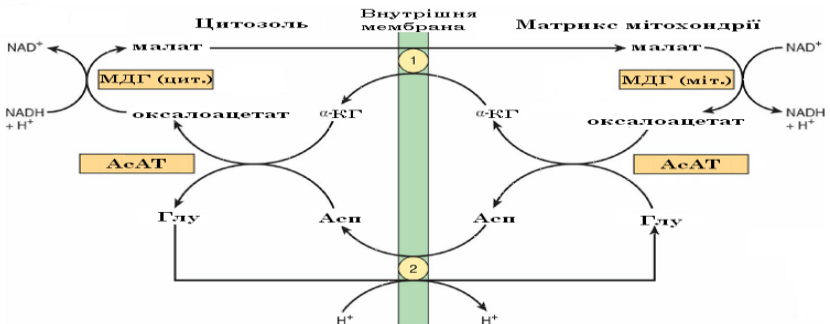


Рисунок 1.1 – Малат-аспартатна човникова система

участі фермента гліцерол-3-фосфатдегідрогенази (Г-3-ф-ДГ (цит.)) з утворенням гліцерол-3-фосфату, що за допомогою переносника проникає в матрикс мітохондрій. Під дією мітохондріальної гліцерол-3-фосфатдегідрогенази (Г-3-ф-ДГ (міт.)), яка, на відміну від цитозольної, є не НАД-залежним, а ФАД-залежним ферментом, гліцерол-3-фосфат окислюється в діоксіацетонфосфат. Потім відновлювальні еквіваленти (протони й електрони) від ФАДН<sub>2</sub> переходять на коензим Q і далі по ланцюгу транспорту електронів (ЛТЕ).

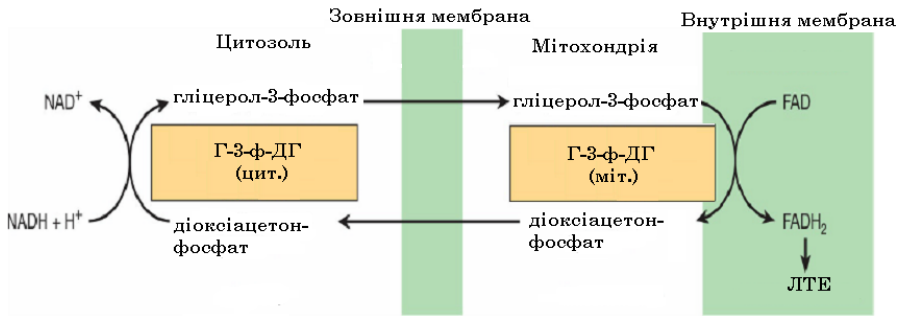


Рисунок 1.2 – Гліцерофосфатна човникова система

Обидві човникові системи відрізняються за кількістю синтезованої АТФ на одну молекулу НАДН·Н<sup>+</sup>: у малат-аспартатній системі синтезується 3 молекули АТФ, тоді як у гліцерофосфатній – 2 АТФ.

### 1.5. Ферментативні реакції синтезу глікогену (глікогенез)

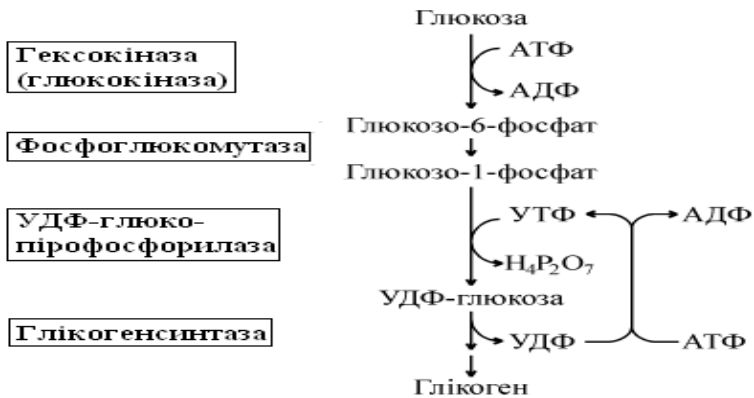
Біосинтез глікогену відбувається в усіх клітинах організму. Глікогенез має велике біологічне значення як процес утворення динамічного резерву високомолекулярних вуглеводів. Зменшення кількості глікогену в клітині свідчить про її енергетичний голод. Глікоген – це тваринний гомополісахарид, резервна форма глюкози. Глікоген здебільшого депонується в печінці (2–8 % маси органа) та в скелетних м'язах – 0,5–1 %

маси. У клітині він зберігається в цитозольних гранулах. Більшість залишків глюкози глікогені з'єднані  $\alpha$ -1,4-глікозидними зв'язками, розгалуження утворюються  $\alpha$ -1,6-глікозидними зв'язками.

Зберігання в клітинах вільної глюкози неможливе через її високу розчинність: великі концентрації глюкози створюють у клітинах гіпертонічне середовище, що сприяє надходженню води, призводить до осмотичного шоку й розриву клітинних мембран. Навпаки, нерозчинний глікоген є осмотично малоактивним і компактним.

Глікоген печінки слугує для підтримання фізіологічної концентрації глюкози в крові в проміжках між вживанням їжі. Запасів глікогену печінки достатньо на 18–24 годин. Глікоген, що запасається у м'язах використовується для забезпечення роботи м'язів.

Глюкоза перетворюється на глюкозо-6-фосфат *гексокіназою* у м'язах та *глюкокіназою* у печінці, при цьому використовується 1 моль АТФ. Далі, під дією *фосфоглюкомутази* глюкозо-6-фосфат перетворюється на глюкозо-1-фосфат. Метаболічно активною формою глюкози, використовуваної для синтезу нерозгалужених ланцюгів глікогену, є УДФ-глюкоза, що утворюється внаслідок реакції глюкозо-1-фосфату з уридинтрифосфатом (УТФ). Реакцію каталізує фермент УДФ-



глюкопірофосфорилаза. При цьому відщеплюється пірофосфорна кислота ( $H_4P_2O_7$ ). Лише після цього залишок глюкози легко переноситься з УДФ-глюкози на вже існуючий праймер глікогену (так званий «затравальний» глікоген) під дією *глікогенсинтази*.

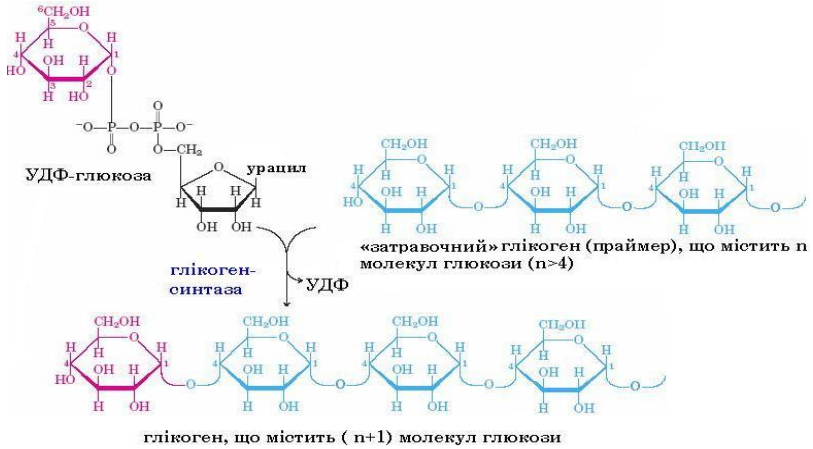
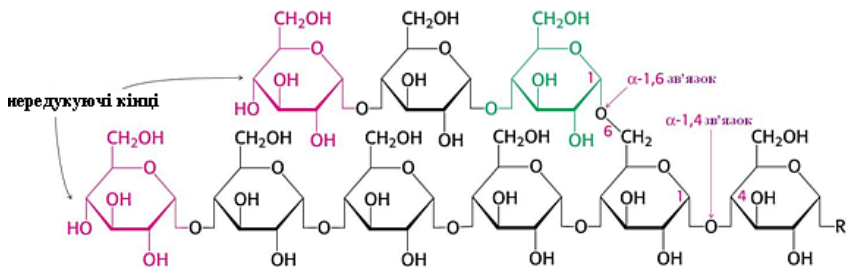


Рисунок 1.3 – Схема синтезу глікогену

До «затравального» глікогену послідовно приєднуються молекули глюкози. До складу «затравки» може входити білок глікогенін, у якому до гідроксильної групи одного з тирозинових залишків приєднаний олігосахаридний ланцюг.

Є два кінці на молекулі глікогену: нередукуючий кінець (кінцева глюкоза має вільну гідроксильну групу на C4 атомі) та редукуючий кінець (вільна гідроксильна група на C1 атомі). *Глікогенсинтаза* каталізує приєднання залишків глюкози по  $\alpha$ -1,4-глікозидному зв'язку до нередукуючого кінця глікогену, здійснюючи в такий спосіб видовження лінійного ланцюга глікогену. У результаті синтезу білок глікогенін залишається вбудованим у гранулу глікогену.



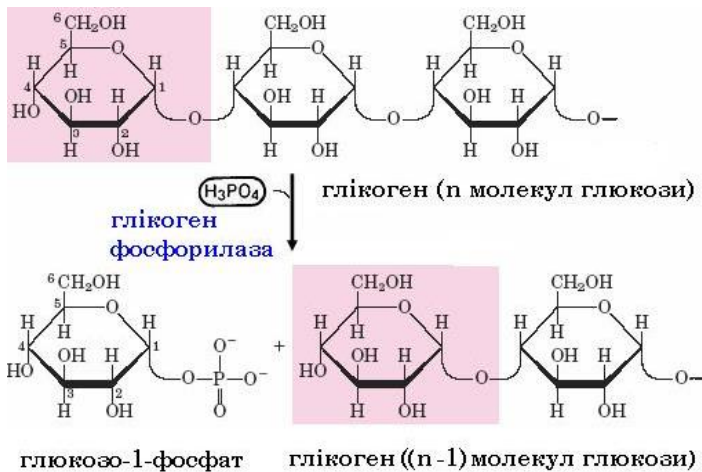
Глікогенсинтаза не здатна утворювати  $\alpha$ -1,6-глікозидні зв'язки, які є місцях розгалуження глікогену. Ця реакція каталізується ферментом *аміло-(1,4-1,6) трансглікозилазою* (розгалужувальний фермент або «бранчинг»-фермент). Коли ланцюг досягає довжини більше 11 залишків глюкози, «бранчинг»-фермент каталізує внутрішньомолекулярне перенесення кінцевого олігосахариду, що містить 6–7 залишків глюкози, на С-6-гідроксильну групу глюкози того ж самого або іншого ланцюгу глікогену з утворенням точки розгалуження ( $\alpha$ -1,6-глікозидний зв'язок). Далі за допомогою глікогенсинтази цей фрагмент подовжується. У результаті утворюється новий бічний ланцюг. Нова точка розгалуження може бути утворена на відстані не менше 4 глюкозних залишків від будь-якої точки розгалуження, що вже існує. Це збільшує розчинність глікогену, а також утворюється велика кількість термінальних нередукуючих залишків глюкози, на які діє глікогенсинтаза й глікогенфосфорилаза. Отже, наявність розгалужень підвищує швидкість синтезу й розщеплення глікогену.

Глікоген синтезується в абсорбтивний період (через 1–2 години після вживання вуглеводної їжі). Глікогенез – процес ендергонічний, як і будь-який анаболічний процес, оскільки він вимагає затрат енергії: на включення одного глюкозного залишку в полісахаридний ланцюг використовується 1 моль АТФ і 1 моль УТФ. Синтез і розпад глікогену відбуваються різними метаболічними способами, що повинні бути узгоджені з потребами організму в глюкозі як джерелі енергії.

## 1.6. Ферментативні реакції розщеплення глікогену (глікогеноліз)

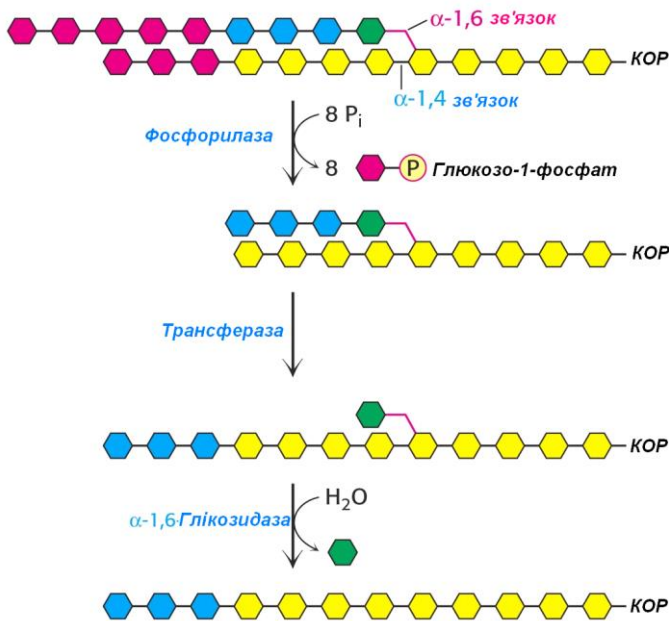
У разі збільшення енерговитрат у клітині, глюкоза, яка була депонована в складі глікогену, мобілізується. Процес глікогенолізу реалізується за механізмом фосфоролітичного розщеплення або фосфоролізу, тобто взаємодії з неорганічним фосфатом у місці розривання  $\alpha$ -1,4-глікозидного зв'язку на передуючому кінці глікогену. Реакція каталізується ферментом *глікогенфосфорилазою*, що відщеплює моносахаридні залишки у вигляді глюкозо-1-фосфату від нерозгалужених амілозних ланцюгів глікогену. Глюкозо-1-фосфат швидко ізомеризується *фосфоглюкомутазою*, перетворюючись на глюкозо-6-фосфат.

Глікогенфосфорилаза припиняє відщеплювати глюкозу, коли до точки розгалуження ( $\alpha$ -1-6 глікозидний зв'язок) залишається 4 залишки глюкози. Така особливість у дії глікогенфосфорилази обумовлена розміром і будовою її активного центру.



У місцях розгалуження  $\alpha$ -1,6-глікозидні зв'язки глікогену розщеплює *аміло-1,6-глікозидаза* (*дерозгалужувальний фермент* або «*дебранчінг*»-фермент).

«Дебранчінг»-фермент має дві активності:  
 1) *глікозилтрансферазу* активність: він переносить олігосахаридний блок із трьох залишків глюкози, що залишилися до точки розгалуження, на кінець нерозгалуженого ланцюга, видовжуючи його, і тим самим створюючи умови для дії глікогенфосфорилази; 2)  *$\alpha$ -1,6-глікозидазу* активність: гідролізує  $\alpha$ -1,6-глікозидний зв'язок, яким зв'язана одна молекула глюкози, що ще залишилась у точці розгалуження, з утворенням вільної глюкози та видовженого лінійного полімеру; після цього на нерозгалужену ділянку глікогену продовжує діяти глікогенфосфорилаза.



Розпад глікогену до глюкозо-6-фосфату не потребує затрат енергії. Даний процес відбувається здебільшого в інтервалах між прийомами їжі, крім того, розщеплення глікогену в печінці та м'язах інтенсифікується під час фізичної роботи. Глікогеноліз у печінці та м'язах відрізняється лише за однією реакцією. У печінці є фермент *глюкозо-6-фосфатаза*, що каталізує

відщеплення фосфату від глюкозо-6-фосфату, завдяки чому глюкоза позбавляється «пастки», котра не випускала її з клітини. Далі глюкоза з печінки надходить у кров і використовується в інших органах і тканинах. Отже, мобілізація глікогену печінки підтримує сталу концентрацію глюкози в крові (3,3 – 5,5 ммоль/л). У м'язах відсутня глюкозо-6-фосфатаза, тому глюкозо-6-фосфат розщеплюється в самих м'язових клітинах і слугує джерелом швидкої енергії для м'язів як за аеробного, так і за анаеробного метаболізму. Запаси глікогену можуть бути вичерпані за одну годину інтенсивного фізичного навантаження. Регулярне тренування дозволяє збільшити запаси глікогену в м'язах, внаслідок чого вони можуть довше працювати без втоми.

### **1.7. Каскадні механізми цАМФ-залежної регуляції активностей глікогенфосфорилази та глікогенсинтази**

Одночасний перебіг процесів глікогенезу та глікогенолізу в одній і тій самій клітині міг би призвести до утворення холостого циклу, єдиним наслідком якого була б витрата АТФ. Однак цього не відбувається завдяки наявності регуляторних механізмів, що автоматично вимикають один процес, коли вмикається інший – реципрокна регуляція синтезу й розпаду глікогену.

Ключову роль у регуляції глікогенезу й глікогенолізу відіграють ферменти *глікогенсинтаза* та *глікогенфосфорилаза*, каталітична активність яких регулюється шляхом зворотної ковалентної модифікації (фосфорилування й дефосфорилування) та алостеричними модуляторами. Глікогенфосфорилаза у фосфорильованій формі активна, а в дефосфорильованій – неактивна. Запуск реакцій фосфорилування та дефосфорилування здійснюється гормонами та являє собою каскадний механізм. На кожному наступному етапі каскаду відбувається активація великої кількості молекул ферментів, що зі свого боку активують ферменти наступного етапу. Результатом такого каскаду є



активація досить великої кількості молекул глікогенфосфорилази, а отже, розщеплення глікогену.

Після зв'язування гормону (наприклад, глюкагону, адреналіну) з рецептором на мембрані клітини-мішені, відбувається активація G-білка. G-білок, або ГТФ-зв'язувальний білок, є олігомерним: він складається із трьох субодиниць ( $\alpha$ ,  $\beta$  та  $\gamma$ ). На  $\alpha$ -субодиниці G-білка міститься центр зв'язування та розщеплення ГТФ до ГДФ. За відсутності гормонального сигналу G-білок є неактивним, тобто у вигляді трьох субодиниць. Із  $\alpha$  субодиницею неактивного G-білка зв'язаний ГДФ. Утворення гормон-рецепторного комплексу спричиняє зміну конформації G-білка та зменшення його спорідненості до ГДФ, а натомість, збільшується спорідненість до ГТФ і тим самим відбувається обмін ГДФ на ГТФ  $\alpha$ -субодиниці. Приєднання ГТФ до активного центру на  $\alpha$ -субодиниці G-білка призводить до відокремлення субодиниці  $\alpha$ -ГТФ від димеру  $\beta\gamma$ . Комплекс  $\alpha$ -ГТФ у свою чергу активує аденілатциклазу.

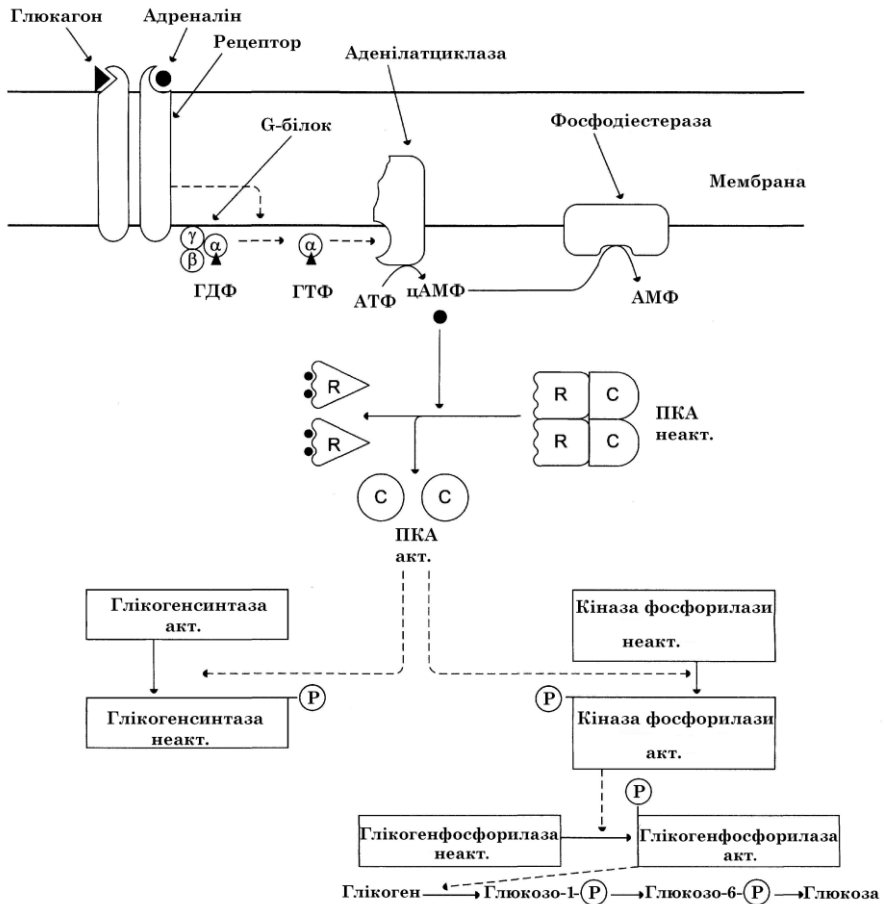


Рисунок 1.4 – Каскадний механізм розпаду глікогену під дією гормонів

Активована аденілатциклаза каталізує утворення із АТФ цАМФ, який є вторинним посередником (месенджером) внутрішньоклітинної дії гормонів. цАМФ, у свою чергу, активує ц-АМФ-залежну протеїнкіназу А (ПКА). ПКА складається з 4 субодиниць: 2 регуляторних (R) та 2 каталітичних (C) субодиниць. У такій тетрамерній формі ПКА є неактивною. Приєднання 4 молекул цАМФ до регуляторних субодиниць ПКА (по 2 молекули цАМФ на кожну R субодиницю)

призводить до дисоціації тетрамерного комплексу, водночас вивільняються 2 каталітичні субодиниці – це буде активна ПКА. ПКА каталізує фосфорилування кінази фосфорилази в результаті чого остання активується. Активна кіназа фосфорилази зі свого боку каталізує фосфорилування глікогенфосфорилази. Фосфорильована глікогенфосфорилаза є активною й каталізує фосфороліз глікогену з вивільненням глюкозо-1-фосфату.

Активна ПКА також каталізує фосфорилування глікогенсинтази, але, на відміну від кінази фосфорилази та глікогенфосфорилази, фосфорильована глікогенсинтаза є неактивною.

Дія контрінсулярних гормонів глюкагону та адреналіну стимулює глікогеноліз та пригнічує глікогенез. Дія інсуліну спричиняє зниження внутрішньоклітинної концентрації цАМФ, оскільки інсулін активує фосфодіестеразу, що каталізує розщеплення цАМФ до АМФ. Отже, інсулін стимулює глікогенез та пригнічує глікогеноліз.

У м'язах активність глікогенфосфорилази може регулюватись алостерично: активатором глікогенфосфорилази є АМФ, концентрація якого підвищується під час тривалого фізичного навантаження. Зв'язування іонів  $Ca^{2+}$  також призводить до активації фермента, який при цьому продовжує знаходитись у дефосфорильованому стані. Цей механізм активації реалізується відразу після скорочення м'язу. Для глікогенсинтази також існують алостеричні модулятори: активатором є глюкозо-6-фосфат, інгібітором – глікоген (як кінцевий продукт реакції).

### **1.8. Генетичні порушення метаболізму глікогену**

Глікогенози – це спадкові хвороби, пов'язані зі зниженням або відсутністю активності якогось одного з ферментів обміну глікогену. При глікогенозах у внутрішніх органах і тканинах (у печінці, скелетних або серцевому м'язах, нирках, легенях, клітинах крові та ін.) спостерігається накопичення аномально надмірної кількості глікогену, іноді зі зміненою молекулярною

структурою, який не може використовуватися в метаболічних процесах.

Таблиця 1.1 – Характеристика типів глікогенозів

Тип	Назва хвороби	Дефектний фермент	Органи й тканини	Вміст глікогену	Структура глікогену
I	Гірке	Глюкозо-6-фосфатаза	Печінка, нирки, кишечник	↑	Нормальна
II	Помпе	Лізосомна $\alpha$ -1,4-глікозидаза	усі	↑	Нормальна
III	Корі	$\alpha$ -1-6-глікозидаза («дебранчінг» фермент)	Печінка, серце, м'язи, лейкоцити	↑	Сильно укорочені бокові гілки (ліміто-декстрин)
IV	Андерсена	Аміло-1,4 $\rightarrow$ 1,6 глікозил-трансфераза («бранчінг» фермент)	Печінка, м'язи, лейкоцити	↑	Довгі, малорозгалужені ланцюги
V	Мак-Ардля	Фосфорилаза	Скелетні м'язи	↑	Нормальна
VI	Херса	Фосфорилаза	Печінка	↑	Нормальна
VII	Таруї	Фосфофруктокіназа	М'язи, еритроцити	↑	Нормальна
0	Льюїса, аглікогеноз	Глікоген-синтаза	Печінка, нирки	↓	Нормальна

Розрізняють три основні форми глікогенозів: 1) печінкову; 2) м'язову; 3) змішану.

**Печінкові форми глікогенозів** призводять до порушення використання глікогену для підтримання концентрації глюкози в

крові. Загальний симптом для цих форм – гіпоглікемія в постабсорбтивний період.

**Хвороба Гірке** (глікогеноз I типу) трапляється найчастіше. Причина цього захворювання – спадковий дефіцит *глюкозо-6-фосфатази* – ферменту, що забезпечує вихід глюкози в кров після її вивільнення з глікогену клітин печінки. Клінічно проявляється гіпоглікемією, підвищенням вмісту в крові триацилгліцеролів (гіпертриацилгліцеролемія) та сечової кислоти (гіперурикемія). Виникнення триацилгліцеролемії пояснюється зниженням активності ліпопротеїнліпази – ферменту, що активується інсуліном і забезпечує засвоєння триацилгліцеролів клітинами жирової тканини. Гіперурикемія виникає внаслідок збільшеного вмісту в клітинах глюкозо-6-фосфату та його використання в пентозофосфатному шляху з утворенням рибозо-5-фосфату, який є структурним компонентом у синтезі пуринових нуклеотидів; т. ч. збільшується синтез, а отже, й катаболізм пуринових нуклеотидів, кінцевим продуктом якого є сечова кислота. Також підвищується концентрація молочної кислоти в крові, тому можливе виникнення лактоацидозу. Унаслідок збільшеної продукції лактату та зниження рН сечі в кислу сторону, зменшується виведення сечової кислоти, що призводить до утворення солей сечових кислоти (уратів). У важких випадках результатом гіпоглікемії можуть бути судоми. Гіпоглікемія супроводжується зменшенням вмісту інсуліну та зниженням співвідношення інсулін / глюкагон, що призводить до прискорення ліполізу жирової тканини та до збільшення в крові концентрації жирних кислот.

Для діагностування хвороби Гірке визначають активність глюкозо-6-фосфатази у біоптатах печінки. Крім того, використовують тест зі стимуляцією глюкагоном або адреналіном, що в разі захворювання дає негативний результат, тобто після ін'єкції гормону концентрація глюкози в крові змінюється незначно.

За захворювання успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Ознаки з'являються на першому році життя, починаючи

з 8–9 місяця. У хворих дітей гепатомегалія, короткий тулуб, великий живіт, збільшені нирки та відставання у фізичному розвитку, можуть бути кровотечі, пов'язані з порушенням функції тромбоцитів. Хворим рекомендують уникати вживання продуктів, які містять сахарозу та лактозу, оскільки утворені з них галактоза й фруктоза після перетворення на глюкозо-6-фосфат призводять до подальшого накопичення глікогену. Для запобігання гіпоглікемії використовують метод частого годування.

**Хвороба Корі** (глікогеноз III типу) складає 1/4 усіх випадків печінкових глікогенозів. Накопичується глікоген аномальної структури з короткими зовнішніми гілками, оскільки дефектний фермент *аміло-1,6-глікозидаза* («*дебранчінг*» фермент), що гідролізує глікозидні зв'язки в місцях розгалужень. Відзначається гіпоглікемія. На відміну від глікогенозу I типу, лактоацидоз і гіперурикемія не спостерігаються. Решта проявів менш виражені, ніж при глікогенозі I типу, тому хвороба має більш легкий перебіг. Хворим рекомендують багату на білки дієту з частими прийомами їжі. Прогноз зазвичай сприятливий.

**Хвороба Андерсена** (глікогеноз IV типу) – дуже рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, що спричинене дефіцитом *аміло-1,4→1,6 глікозил-трансферази* («*бранчінг*»-фермента). Накопичується глікоген аномальної структури з дуже довгими зовнішніми гілками та малою кількістю точок розгалужень, що перешкоджає його розпаду. Водночас гіпоглікемія виражена помірно. Хвороба має швидкий перебіг, обтяжується раннім цирозом печінки. Смерть настає на першому році життя.

**Хвороба Херса** (глікогеноз VI типу) – рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, спричинене дефектом *глікогенфосфорилази* печінки. У гепатоцитах накопичується глікоген нормальної структури. Відзначаються помірна гіпоглікемія, гепатомегалія, клінічні прояви схожі, але менш виражені, ніж за глікогенозів I та III типів.

**М'язові форми глікогенозів** характеризуються порушенням енергозабезпечення скелетних м'язів. Недостатність ферментних систем глікогенолізу в м'язах супроводжуються

болями й судомами у м'язах за умов фізичних навантажень, слабкістю та швидкою втомлюваністю.

**Хвороба Мак-Ардля** (глікогеноз V типу) – аутосомно-рецесивне захворювання, що спричинене повною відсутністю *глікогенфосфорилази* м'язів. Оскільки активність цього ферменту в печінці є нормальною, то гіпоглікемія не спостерігається. У м'язах накопичується глікоген нормальної структури. Проявами захворювання є біль у м'язах, судоми навіть під час помірної фізичної навантаженні. Однак не виявлено гіперпродукції лактату під час фізичних навантажень, що підкреслює значення позам'язових джерел енергії для скорочення м'язів, наприклад, таких як жирні кислоти, що в разі цього захворювання будуть використані замість глюкози. Прогноз захворювання сприятливий.

**Хвороба Таруї** (глікогеноз VII типу) – аутосомно-рецесивне захворювання, спричинене дефіцитом *фосфофруктокінази* м'язів. Хворі можуть виконувати помірні фізичні навантаження. Діагноз може бути поставлений за допомогою біопсії м'язової тканини для оцінювання надмірного накопичення глікогену, спричиненого порушенням гліколізу. Перебіг захворювання подібний до глікогенозу V типу, але менш виражений.

**Змішана форма глікогенозу** характеризуються залученням у патологічний процес різних органів і тканин.

**Хвороба Помпе** (глікогеноз II типу) – рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, що спричинене дефіцитом лізосомного фермента  *$\alpha$ -1,4-глікозидази*. Спостерігається генералізоване накопичення глікогену в лізосомах, а потім у цитозолі. Воно вражає всі глікогенумісні клітини. Накопичення глікогену призводить до розвитку прогресуючої м'язової слабкості (міопатії). У патологічний процес залучаються серце, скелетні м'язи, печінка й нервова система. Клініка захворювання не схожа на клініку печінкової та м'язової форм глікогенозу, вона різноманітна, має прогресуючий перебіг. Ефективного лікування не існує. Прогноз несприятливий – дитина гине до кінця першого року життя.

*Аглікогеноз* (глікогеноз 0 типу) – рідкісне захворювання, спричинене дефектом *глікогенсинтази*. У печінці та інших органах і тканинах спостерігають дуже низький вміст глікогену, що проявляється різко вираженою гіпоглікемією в постабсорбтивному періоді. Характерним симптомом є поява судом, особливо вранці. Хвороба сумісна з життям, але хворі діти потребують частого годування.

### **1.9. Метаболізм вуглеводних компонентів глікокон'югатів**

*Глікоконю'гати* – це складні гібридні молекули, що утворюються в результаті глікозилювання речовин неуглеводної природи. До них належать глікопротеїни, гліколіпіди й протеоглікани.

Найбільш детально вивчений біосинтез глікопротеїнів. Глікозилювання є важливою модифікацією білків, оскільки додані залишки цукру часто використовуються як молекулярні позначки або сигнали розпізнавання для інших клітин, що не вступають з ними в контакт. Існує два типи глікозилювання білка: N-пов'язане глікозилювання та O-пов'язане глікозилювання. Основні відмінності двох типів глікозилювання полягають у такому:

- N-пов'язане глікозилювання відбувається на залишках аспарагіну (N) у послідовності Асп-Х Сер/Тре (Х може бути будь-якою амінокислотою), тоді як O-пов'язане глікозилювання відбувається на гідроксильний кисень бічного ланцюга залишків серину або треоніну й визначається вторинною й третинною структурою;
- N-пов'язане глікозилювання починається з «дерева» з 14 специфічних залишків цукру, яке потім обрізається та оновлюється, але залишається досить великим, тоді як O-пов'язане глікозилювання засноване на послідовному додаванні окремих



цукрів і зазвичай не поширюється за межі кількох залишків.

### *Синтез N-зв'язаних глікопротеїнів*

N-глікозилування починається щонавільніше до того, як білок транслюється, оскільки олігосахарид доліхолпірофосфату (тобто цукрове «дерево») синтезується в ендоплазматичному ретикулумі без ініціювання методом трансляції або введення білка (рис.1).

Доліхол є вуглеводнем із довгим ланцюгом (між 14–24 одиницями ізопрену з 4+1 вуглецю), що здебільшого міститься в мембрані ER, і служить тимчасовим місцем перебування для олігосахариду N-глікозилування, коли він синтезується та очікує на відповідний білок для глікозилування. Синтез олігосахаридів починається з додавання двох залишків N-ацетилглюкозаміну до пірофосфатного лінкера, а потім манози. Від манози розгалужується олігосахарид, причому одна гілка отримує ще три залишки манози, а інша – один. Зазначені перетворення відбувалися в цитоплазмі. Після цього гліколіпід перевертається всередину до просвіту ER, потрапляючи в просвіт, далі додаються ще чотири манози, і, нарешті, три залишки глюкози доповнюють структуру.

Кожен етап каталізується глікозилтрансферазою. Субстратами цукру є цукрові нуклеотиди, а не ізольовані молекули цукру.

Не всі нуклеозиди використовуються для цього процесу: було виявлено, що цукри пов'язані лише з УДФ, ГДФ і ЦМФ. УДФ є найбільш універсальним, що зв'язує N-ацетилгалактозамін (GalNAc), N-ацетилглюкозамін (GlcNAc), N-ацетилмурамову кислоту, галактозу, глюкозу, глюкуронову кислоту та ксилозу. ГДФ використовується для манози та фукози, тоді як ЦМФ використовується лише для сілової кислоти.

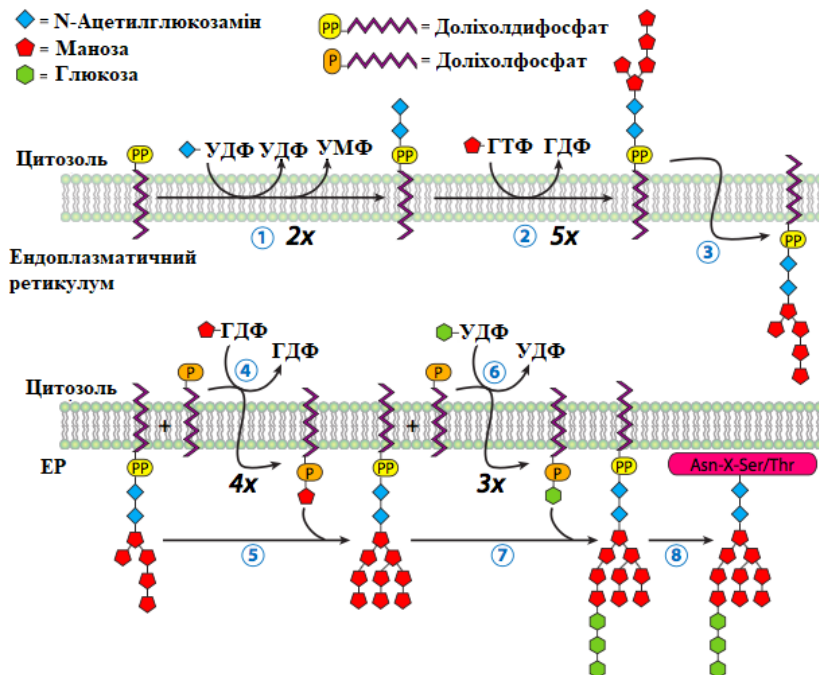


Рисунок 1.5 – Утворення «цукрового дерева» N-глікозилювання та приєднання до білка

### *Синтез O-зв'язаних глікопротеїнів*

O-зв'язані глікопротеїни починають своє глікозилювання під дією специфічного для Гольджі ферменту GalNAc-трансферази, яка приєднує N-ацетилгалактозамін до гідроксильної групи серину або треоніну. Незважаючи на досить невеликі додавання (зазвичай <5 залишків), об'єднані олігосахаридні ланцюги, приєднані до O-зв'язаного глікопротеїну, можуть становити понад 50 % маси глікопротеїну.

Двома найбільш відомими O-пов'язаними глікопротеїнами є муцин, компонент слини, і ZP3, компонент zona pellucida (який захищає яйцеклітини).

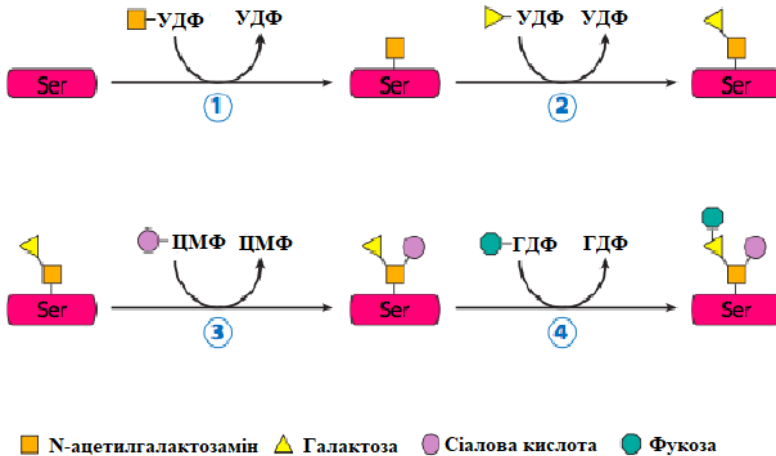


Рисунок 1.6 – О-зв’язане глікозилювання в комплексі Гольджі з приєднанням лише кількох цукрів до серину або треоніну

Приєднання перших моносахаридних залишків до білка відбувається одночасно з трансляцією поліпептиду. Приєднання термінальних цукрів здійснюється в комплексі Гольджі.

У високоглікозилюваних білках залишки цукру часто діють як сайти розпізнавання для інших клітин. Наприклад, зона pellucida дуже важлива як фізичний бар’єр, який захищає яйцеклітину, але глікозилюваний ZP3 білок також діє як рецептор сперми.

### ***Синтез гліколіпідів***

Олігосахарид складних гліколіпідів синтезується ступінчастим додаванням цукрів, що каталізується специфічними глікозилтрансферазами в комплексі Гольджі (рис. 1). Як і у разі глікозилтрансферази, що діє на термінальне глікозилювання глікопротеїнів, більшість гліколіпідних глікозилтрансфераз, що додають моносахариди до пов’язаних із церамідами моно- або олігосахаридів, є типовими резидентними білками Гольджі II типу інтегральної мембрани. У мембранах

Гольджі вони є частиною складної організації, що в просвіті органели та разом із мембранно-зв'язаними транспортерами цукру та донорними цукронуклеотидами керує синтезом основних олігосахаридних структур, які визначають різні ряди гліколіпідів.

Церамід, ліпідна частина глікофінголіпідів, транспортується від ендоплазматичного ретикулуму до проксимального відділу Гольджі за допомогою цитозольного білка CERT. У проксимальному відділі Гольджі церамід перетворюється на глюкозилцерамід (Cer-Glc) за допомогою GlcT. GlcT-церамідглюкозилтрансфераза, каталітичний сайт якої орієнтований на цитоплазму та має топологію типу III. Із місця синтезу цитоплазматичної ділянки за допомогою GlcT Cer-Glc транспортується до дистального відділу комплексу Гольджі за допомогою FAPP2, де він переміщається в просвітну ділянку. Cer-Glc перетворюється на Cer-Lac (Cer-Glc-Gal) і похідні вищого гліколіпідів за допомогою глікозилтрансферази, що діє в просвіті дистального відділу комплексу Гольджі.

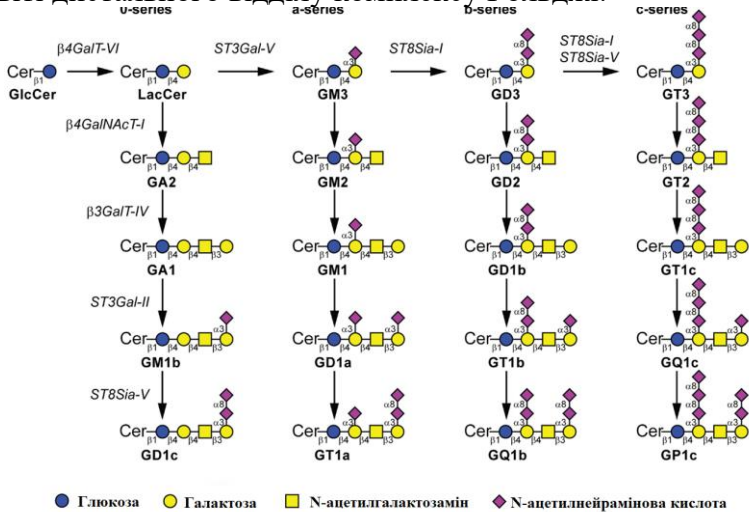


Рисунок 1.7 – Синтез гліколіпідів

За розглянутим механізмом відбувається синтез гліколіпідів мембран еритроцитів, що становлять антигенні детермінанти

груп крові людини за системою АВО. Генетично детерміновані відмінності в групах крові визначаються особливостями молекулярної будови олігосахаридних компонентів мембранних гліколіпідів та глікопротеїнів.

### ***Катаболізм глікокон'югатів***

Лізосомальний катаболізм глікопротеїнів є частиною нормального обміну клітинних складових і клітинного гомеостазу глікозилування. Глікопротеїни доставляються до лізосом для катаболізму або методом ендоцитозу ззовні клітини, або за допомогою аутофагії всередині клітини. Потрапляючи в лізосому, глікопротеїни розщеплюються комбінацією протеаз і глікозидаз із характерними властивостями розчинних лізосомальних гідролаз. Протеази складаються із суміші ендopeптидаз і екзопептидаз, що діють узгоджено, утворюючи суміш амінокислот і дипептидів, які транспортуються через лізосомальну мембрану в цитозоль за допомогою комбінації дифузії та транспорту, опосередкованого переносником.

Катаболічні шляхи глікопротеїнів є двонаправленими з одночасним послідовним видаленням моносахаридів із невідновного кінця за допомогою екзоглікозидаз і протеолізу та розщеплення вуглеводно-поліпептидного зв'язку на відновному кінці. Процес ініціюється видаленням будь-якого ядра та периферичної фукози, що є передумовою для дії пептидної N-гліканоаспартилглюкозамінази, яка гідролізує гліканпептидний зв'язок. Цей фермент також потребує вільних альфа-карбокських та аміногруп на залишку аспарагіну, що означає інтенсивний попередній протеоліз. Моносахариди, що вивільняються під час розпаду N- та O-пов'язаних гліканів, проходять через лізосомальну мембрану в цитозоль за шляхом дифузії та активного транспорту.

Катаболізм гангліозидів відбувається переважно в лізосомах, хоча деградація гангліозидів також може відбуватися на поверхні клітини під дією сіалідази Neu3, β-галактозидази та β-глюкозидази. На лізосомальному рівні гангліозиди розкладаються під дією глікозидаз, що послідовно відщеплюють

моносахаридні одиниці від невідного кінця ланцюгів гангліозидного глікана. Адекватний катаболізм лізосомних гангліозидів вимагає наявності відповідного рН, відповідних глікозидаз і білків, що переносять ліпіди.

### 1.10. Генетичні порушення метаболізму глікокон'югатів

Існує цілий ряд рідкісних генетичних захворювань, пов'язаних із порушеннями катаболізму глікокон'югатів. Вони одержали назву *глікозидози*. Залежно від типу глікокон'югату їх поділяють на *мукополісахаридози* й *гліколіпідози*.

*Мукополісахаридози* – це рідкісні генетичні захворювання, викликані нестачею ферментів катаболізму вуглеводних компонентів протеогліканів і входять до складу сполучної тканини. Характер біохімічних змін, що супроводжують дані патології був роз'яснений завдяки використанню сучасних біохімічних методів дослідження. На підставі цього розрізняють за біохімічними змінам і клінічним перебігом дев'ять варіантів захворювань цієї групи (табл. 1.2.).

Таблиця 1.2 – Характеристика захворювань накопичення, пов'язаних із дефектами ферментів катаболізму протеогліканів

Хвороба	Дефектний фермент	Субстрат, що накопичується	Клінічні прояви
<i>Мукополісахаридози I типу</i> Синдром Гурлера Синдром Шейє Синдром Гурлера-Шейє	$\alpha$ -L-ідуронідаза (КФ. 3.2.1.76)	Гепаран-сульфат, дерматансульфат	Гепатоспленомегалія, регресія, дисморфія, прогресуюча скелетна дисплазія, помутніння рогики ока, хвороби серця

Хвороба	Дефектний фермент	Субстрат, що накопичується	Клінічні прояви
<b>Мукополісахаридоз II типу</b> Синдром Гюнтера	Ідуронат-2-сульфатаза (КФ. 3.1.6.13)	Гепарансульфат, дерматансульфат	Гепатоспленомегалія, регресія, дисморфія, прогресуюча скелетна дисплазія, дерматологічні прояви, помутніння рогівки ока, хвороби серця
<b>Мукополісахаридоз III типу</b> (Синдром Санфіліппо) Тип А Тип В Тип С Тип D	Гепаран-п-сульфатаза (КФ.3.10.1.1) N-ацетилглюкозамінідаза (КФ. 3.2.1.50) АцетилКоА-глюкозамін-п-ацетилтрансфераза (КФ 2.3.1.3) N-ацетилглюкозамін-6-сульфатаза (КФ. 3.1.6.14)	Гепарансульфат	Гепатоспленомегалія, регресія, дисморфія
<b>Мукополісахаридоз IV типу</b> (Синдром Моркіо) Тип А Тип В	Галакто-6-сульфатаза	Кератансульфат	Прогресуюча скелетна дисплазія, помутніння рогівки ока, хвороби серця

Хвороба	Дефектний фермент	Субстрат, що накопичується	Клінічні прояви
	(КФ 3.1.6.4) β-галактозидаза (КФ 3.2.1.23)		
<b>Мукополісахаридоз VI типу</b> (синдром Марото-Ламі)	Галактозамін-4-сульфатаза (КФ. 3.1.6.12)	Дерматансульфат	Гепатоспленомегалія, дисморфія, прогресуюча скелетна дисплазія, помутніння рогівки ока, хвороби серця
<b>Мукополісахаридоз VII типу</b>	β-глюкуронідаза (КФ. 3.2.1.31)	Гепарансульфат, дерматансульфат	Водянка плоду, гепатоспленомегалія, регресія, дисморфія, прогресуюча скелетна дисплазія, помутніння рогівки ока, хвороби серця

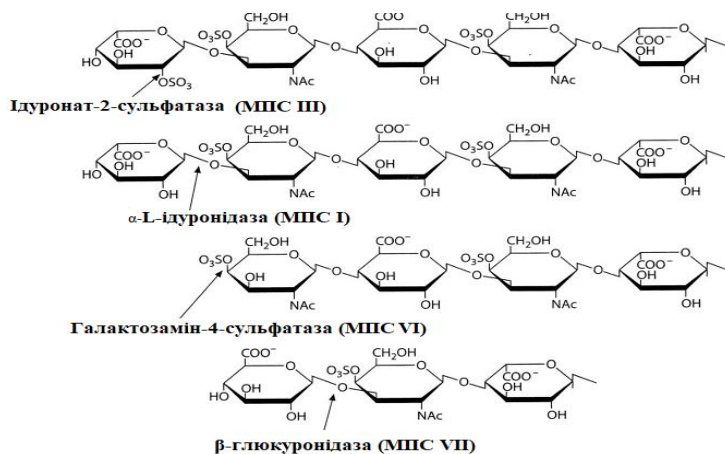


Рисунок 1.8 – Деякі дефектні ферменти катаболізму протеогліканів



**Гліколіпідози** – група захворювань, що характеризуються порушенням обміну гліколіпідів та мають переважно спадковий характер. Більшість гліколіпідозів належить до хвороб накопичення, обумовлених відкладенням аномально великих кількостей нерозщеплених продуктів жирового обміну в різних органах і тканинах, що призводить до значного порушення їх функції. В організмі людини з гліколіпідів найбільш поширені сфінгогліколіпіди, тому захворювання, пов’язані з порушенням їх обміну (сфінголіпідози), складають основну частину гліколіпідозів.

Таблиця 1. 3 – Характеристика сфінголіпідозів

Захворювання	Дефектний фермент	Місце дії ферменту / Ліпід, що накопичується	Клінічні симптоми
<b>Фукозидоз</b>	фукозидаза	Cer-Glc-GalNAc-Gal- :-Fuc/ H-Ізоантиген	Розумова недостатність, потовщення шкіри, спазм м’язів
<b>Генералізований гангліозидоз</b>	Gm1-β-галактозидаза	Cer-Glc-Gal(NeuAc)-GalNAc-:-Gal/ Гангліозид Gm1	Розумова недостатність, збільшення печінки, деформація скелету
<b>Хвороба Тея –Сакса</b>	Гексозамінідаза А	Cer-Glc-Gal(NeuAc)-:-GalNAc/ Гангліозид Gm2	Розумова недостатність, м’язова слабкість, сліпота, неврологічні розлади, макроцефалія
<b>Хвороба</b>	α-Галактозидаза	Cer-Glc-Gal-:-Gal/	Висипання

<b>Фабрі</b>		Глоботриаозилцерамі д	на шкірі, ниркова недостат- ність
<b>Хвороба Крабе</b>	Галактоцереброзидаз а	Cer-:-Gal	Розумова відсталість, практично повна відсутність мієліну
<b>Хвороба Гоше</b>	7-D-Глюко цереброзидаза	Cer-:-Glc	Збільшення печінки й селезінки, розумова відсталість у дітей, ерозія трубчастих кісток
<b>Хвороба Німана Піка</b> –	Сфінгомієліназа	Cer-:-P-холін/ Сфінгомієлін	Збільшення печінки й селезінки, розумова відсталість; хвороба фатальна в ранньому віці
<b>Хвороба Фарбера</b>	Церамідаза	Ацил-:-Сфінгозин/ Церамід	Хрипота, дерматит, деформація скелета, розумова відсталість; хвороба фатальна в ранньому віці

\*NeuAc – N-ацетилнейрамінова кислота; Cer – церамід; Glc –  
–; Gal – галактоза; Fuc – фукоза

## Лекція 2

**Метаболізм вуглеводів: альтернативні шляхи обміну моносахаридів: пентозофосфатний цикл; метаболізм фруктози, галактози. Глюконеогенез. Регуляція обміну вуглеводів, ензимопатії вуглеводного обміну. Біохімія цукрового діабету**

### План

1. Пентозофосфатний шлях окиснення глюкози: біологічне значення, послідовність реакцій, особливості функціонування в різних тканинах.
2. Глюконеогенез: фізіологічне значення, субстрати, ферментативні реакції, регуляторні ферменти, енергетика процесу.
3. Метаболічний шлях та ферментативні реакції перетворення фруктози.
4. Метаболічний шлях та ферментативні реакції перетворення галактози.
5. Спадкові ензимопатії, пов'язані з генетичними дефектами синтезу ферментів ПФШ, метаболізму фруктози й галактози.
6. Механізми регуляції концентрації глюкози в крові.
7. Біохімія цукрового діабету.

### **2.1. Пентозофосфатний шлях окиснення глюкози: біологічне значення, послідовність реакцій, особливості функціонування в різних тканинах**

*Пентозофосфатний шлях* (ПФШ) також відомий як гексозомонофосфатний шлях, шлях Діккенса – Хорекера, шунтовий або окислювальний шлях фосфоглюконату. Це альтернативний шлях гліколізу та циклу ТСА для окислення глюкози. Проте ПФШ має більш анаболічний характер, оскільки в ньому відбувається біосинтез НАДФН та пентоз. У гліколізі є чимало біфосфатних проміжних продуктів; але в цьому шляху, є тільки монофосфати, тому він одержав назву гексозомонофосфатного (ГМФ). Реакції містять проміжний

продукт утворення пентозних фосфатів; отже тому виникла назва пентозофосфатний шлях. Оскільки перший атом вуглецю глюкози вивільняється у вигляді  $\text{CO}_2$  цей метаболічний шлях також називається прямим окислювальним шляхом глюкози обміну речовин.

Біологічне значення ПФШ полягає в наступному.

#### Метаболічна роль НАДФН, утвореного в ПФШ

1. Необхідні для відновлювального біосинтезу, такі як жирні кислоти, холестерин і стероїди.
2. Знешкодження вільних радикалів.
3. Цілісність мембран еритроцитів.
4. Профілактика утворення метгемоглобіну.
5. Детоксикація.
6. Збереження прозорості кришталика ока.
7. Бактерицидна активність макрофагів.
8. Виробництво рибози та дезоксирибози.

#### 1. ПФШ

протікає в таких тканинах та органах: печінці, жировій тканині, корі надниркових залоз, молочних залозах у період лактації, статевих органах, еритроцитах. Окислювальна фаза шляху спостерігається у

вищевказаних органах, де для синтезу ліпідів або синтезу стероїдів необхідна генерація НАДФН.

Неокислювальна фаза ПФШ присутня у всіх тканинах, тому синтез рибози можливий у всіх тканинах організму.

2. За рахунок функціонування пентозофосфатного шляху в організмі утворюється майже половина всього пулу НАДФН (решта синтезується в результаті активності НАДФ-залежних ізоцитратдегідрогенази й малатдегідрогенази):

- НАДФН необхідний для відновного біосинтезу жирних кислот і стероїдів, отже, гексозомонофосфатний шунт є більш активним у тканинах, пов'язаних із ліпогенезом, наприклад, у жировій тканині тощо;
- НАДФН використовується в синтезі деяких амінокислот за участю ферменту глутаматдегідрогенази;

- у живих клітинах відбувається безперервне виробництво  $H_2O_2$ , який може хімічно пошкоджувати ненасичені ліпіди, білки та ДНК. Однак цьому в значній мірі запобігають антиоксидантні реакції з участю НАДФН. НАДФН відповідає за регенерацію відновленого глутатіону з окисленого;

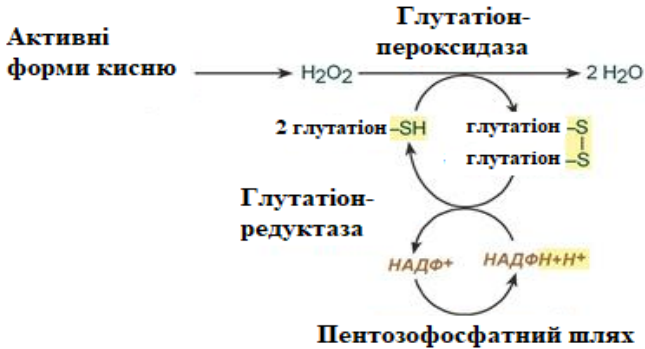


Рисунок 2.1 – Регенерація відновленого глутатіону

- мікросомальна система цитохрому P450 (у печінці) забезпечує детоксикацію ліків та чужорідних сполук шляхом реакцій гідроксилювання за участю НАДФН;
- фагоцитоз – це поглинання чужорідних частинок, зокрема мікроорганізмів, що здійснюється білими кров'яними клітинами. Процес потребує постачання NADPH;
- НАДФН, що виробляється в еритроцитах, має особливі функції. Він підтримує концентрацію відновленого глутатіону, який необхідний для збереження цілісності мембрани еритроцитів для протидії перекисному окисленню ненасичених жирних кислот фосfolіпідів еритроцитарних мембран, тобто для попередження гемолізу еритроцитів. NADPH також необхідний для підтримки двовалентного заліза ( $Fe^{2+}$ ) гемоглобіну у відновленому стані, щоб запобігти накопиченню метгемоглобіну ( $Fe^{3+}$ );

- висока концентрація NADPH в кришталику ока необхідна для збереження прозорості лінз.

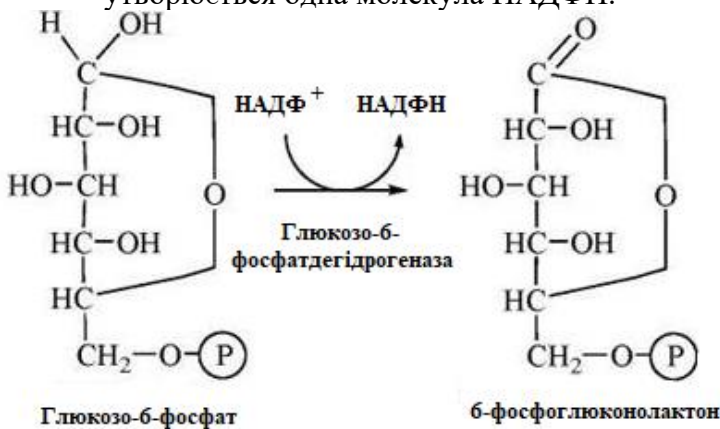
3. У ПФШ гексози перетворюються на пентози, найважливішим із яких є рибозо-5-фосфат. Ця пентоза або її похідні необхідні для синтезу нуклеїнових кислот (РНК та ДНК) та багатьох нуклеотидів, таких як АТФ, НАД<sup>+</sup>, ФАД та КоА, циклічних нуклеотидів 3',5'-АМФ та 3',5'-ГМФ.

## Послідовність реакцій ПФШ

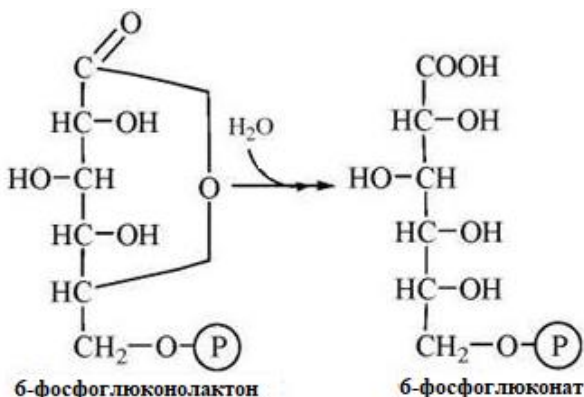
ПФШ має окислювальну й неокислювальну фази. Під час окислювальної фази глюкозо-6-фосфат окислюється з утворенням 2 молекул НАДФН і однієї молекули пентозофосфату, з вивільненням однієї молекули CO<sub>2</sub>. Під час неокислювальної фази пентозофосфат перетворюється на проміжні продукти гліколізу.

### А. Окислювальна фаза

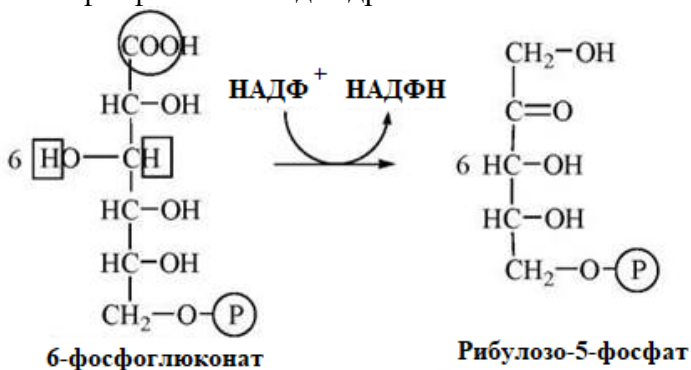
1. Глюкозо-6-фосфат окислюється NADP<sup>+</sup>-залежною глюкозо-6-фосфатдегідрогеназою. Утворюється 6-фосфоглюконолактон. У результаті реакції утворюється одна молекула НАДФН.



2. Лактон гідролізується лактоназою з утворенням 6-фосфоглюконової кислоти



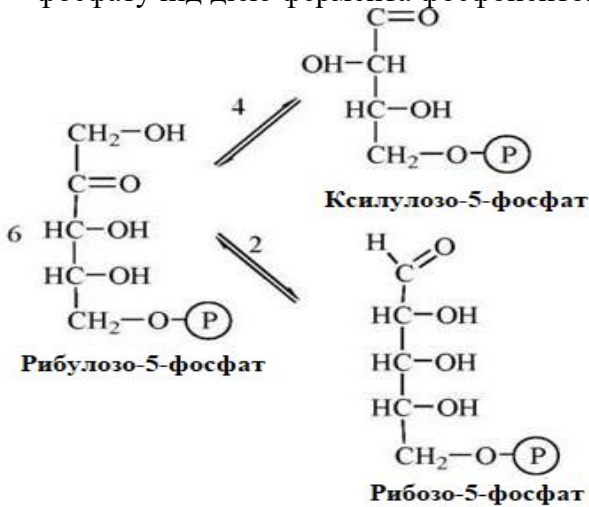
3. Окислювальне декарбоксілювання 6-фосфоглюконату до кетопентози – D-рибулозо-5-фосфату під дією ферменту – НАДФ-залежної 6-фосфоглюконатдегідрогенази:



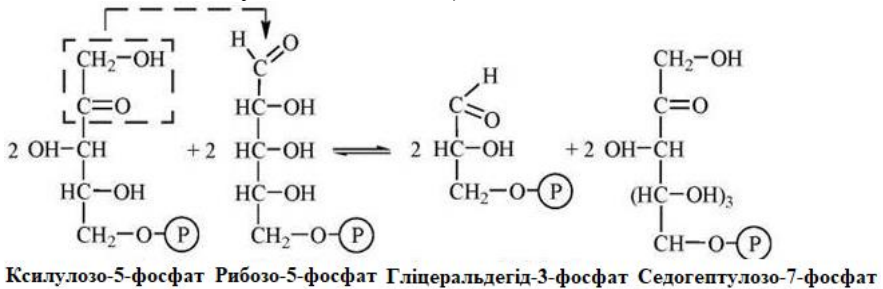
Функціонування пентозо-фосфатного шляху може завершуватися утворенням рибулозо-5-фосфату (який може легко перетворюватися на свій ізомер рибозо-5-фосфат), тобто окислювальною стадією. Така метаболічна ситуація відбувається в печінці, надниркових, статевих залозах, молочній залозі під час лактації, тобто в тканинах із переважанням анаболічних процесів зі збалансованою потребою в НАДФН та рибозо-5-фосфатію.

## Б. Неокислювальна фаза

4. Ізомеризація шести молекул рибулозо-5-фосфату шляхом його перетворення на чотири молекули ксилулозо-5-фосфату під дією ферменту фосфопентапімерази та на дві молекули рибозо-5-фосфату під дією фермента фосфопентоізомерази.



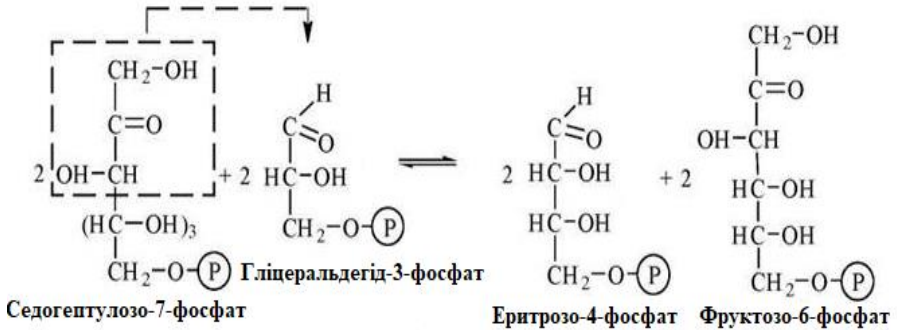
5. Перша транскетолазна реакція – взаємодія двох молекул ксилулозо-5-фосфату з двома молекулами рибозо-5-фосфатом з утворенням гліцеральдегід-3-фосфату та седогептулозо-7-фосфату (по дві молекули, відповідно):



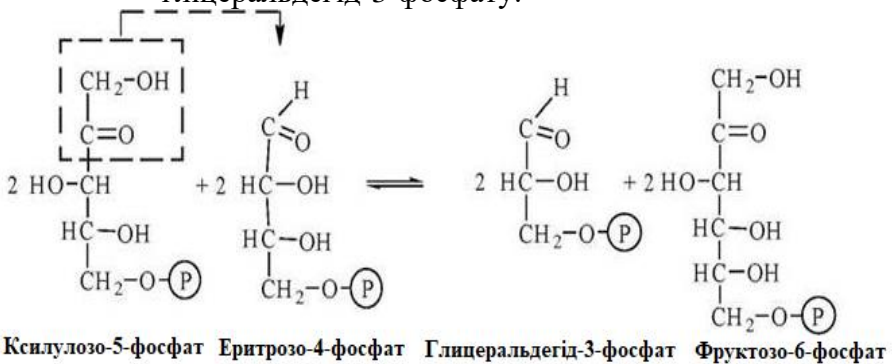


На цьому етапі ПФШ перетинається з гліколізом: гліцеральдегід-3-фосфат може надходити до фонду метаболітів гліколізу.

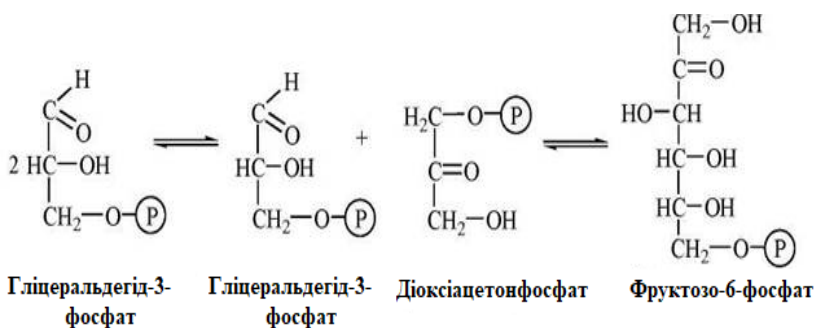
6. Трансальдозазна реакція – взаємодія двох молекул седогептулозо-7-фосфату з двома молекулами гліцеральдегід-3-фосфату з утворенням еритрозо-4-фосфату та фруктозо-6-фосфату (по дві молекули, відповідно):



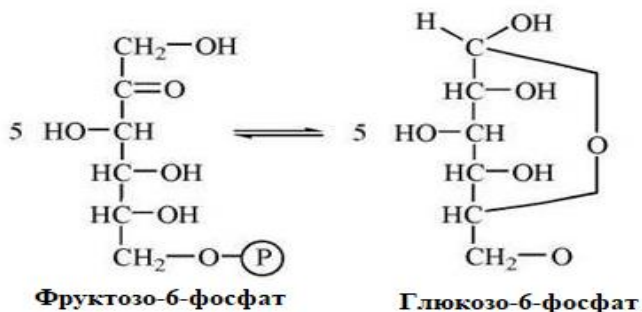
7. У другій транкетозазній реакції одиниця 2С переноситься із ксилулозо-5-фосфату на еритрозу-4-фосфат з утворенням фруктозо-6-фосфату та гліцеральдегід-3-фосфату.



8. Дві молекули гліцеральдегід-3-фосфату, утворені в реакції 7, можуть (через стадію ізомеризації в діоксіацетонфосфат) конденсуватися в молекулу фруктозо-6-фосфату:



9. Ізомеризація п'яти молекул фруктозо-6-фосфату (утворених у реакціях 6, 7, 8) в п'ять молекул глюкозо-6-фосфату під дією фосфогексоізомеразі завершує пентозофосфатний цикл.



Продукти неокислювальної стадії ПФШ, такі як гліцеральдегід-3-фосфат, фруктозо-6-фосфат, діоксіацетонфосфат є проміжними продуктами гліколізу. Вони можуть включатися в гліколіз і таким чином поповнювати його. Тобто неокислювальна стадія ПФЦ є анаплеротичною для гліколізу.

## Регуляція пентозофосфатного шляху

Глюкозо-6-фосфат є субстратом як для гліколізу, так і для пентозофосфатного шляху. Якщо клітині потрібна енергія, то вона спрямовує глюкозу до гліколітичного шляху, результатом якого є генерація АТФ. Якщо клітині потрібні субстрати для

1. Регуляторним ферментом є глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа і 6-фосфоглюконатдегідрогеназа.
2. Співвідношення НАДФН/НАДФ.
3. НАДФН є інгібітором для обох дегідрогеназ.
4. Активність дегідрогеназ знижується при діабеті й голодуванні.
5. Інсулін ініціює синтез обох дегідрогеназ.
6. Активність дегідрогеназ підвищується при ліпогенезі (синтез жирних кислот і стероїдів).
7. Тиреоїдні гормони також підвищують активність цих двох дегідрогеназ і тим самим посилюють ПФШ.

біосинтезу, тобто рибозо-5-фосфат та НАДФН, то глюкоза спрямовується до пентозофосфатного шляху. Регуляція таких сценаріїв відбувається через вплив на активність двох ферментів: глюкозо-6-фосфатдегідрогенази й 6-фосфоглюконатдегідрогенази. Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа інгібується високою концентрацією НАДФН (сигнал про те, що в клітині достатньо відновлювальних еквівалентів для анаболічних процесів). Якщо рівень НАДФН у клітині знижується, пентозофосфатний шлях включається й синтезує НАДФН та рибозо-5-фосфат.

### **Особливості функціонування ПФШ у різних тканинах**

#### ***Ріст і диференціація клітин***

Якщо клітина росте й ділиться, їй необхідні НАДФН і рибозо-5-фосфат. У цьому разі неокислювальна фаза не відбувається, весь утворений на 1-му етапі рибозо-5-фосфат перетворюється на рибозо-5-фосфат. Останній далі

фосфорилується у фосфорибозилдифосфат і використовується для синтезу пуринових і піримідинових нуклеотидів. НАДФН витрачатиметься на синтез дезоксирибонуклеотидів.

Під час розпаду нуклеотидів утворений рибозо-5-фосфат через другий етап здатний перетворитися на фруктозо-6-фосфат та окислюватись з одержанням енергії.

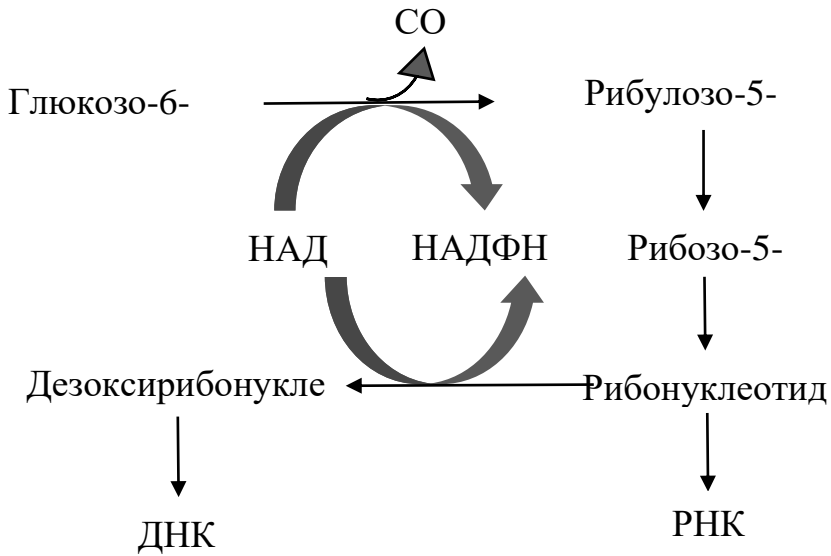


Рисунок 2.2 – Схема використання рибулозо-5-фосфату в синтезі нуклеотидів

### ***Жирова тканина***

Якщо потреба в НАДФН значно перевищує потребу в рибозо-5-фосфаті, як, наприклад, в адипоцитах і печінці під час синтезу жирних кислот, то в окислювальних реакціях пентозофосфатного шляху утворюються НАДФН і рибулозо-5-фосфат. Далі, під дією ферментів другої фази, рибулозо-5-фосфат перетворюється на інші пентозо-5-фосфати й далі на метаболіти гліколізу (фруктозо-6-фосфат і гліцеральдегід-3-фосфат).

Ці метаболіти перетворюються на піруват та ацетил-SКоА й здебільшого використовуються для синтезу жирних кислот та утворення холестерину. Одночасно гліцеральдегід-3-фосфат може перетворюватися на гліцерол-3-фосфат і спрямовуватися до біосинтезу триацилгліцеролів.

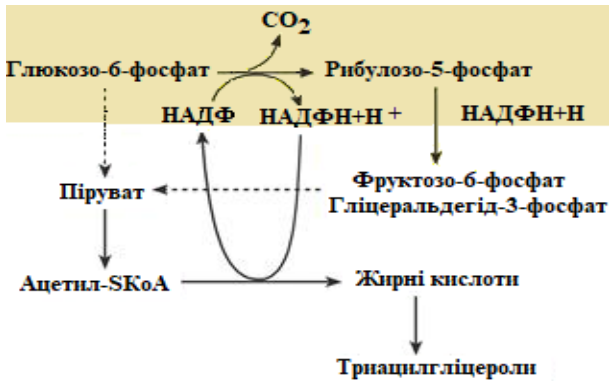


Рисунок 2.3 – Схема ПФШ у жировій тканині

### *Еритроцити*

В еритроцитах потреба в НАДФН висока, а потреба в рибозо-5-фосфаті відсутня, а НАДФН активно використовується для відновлення антиоксиданту глутатіону ферментом глутатіонредуктазою, послідовно йдуть обидва етапи ПФШ. Глюкозо-6-фосфат перетворюється на рибозо-5-фосфат і далі на фруктозо-6-фосфат і гліцеральдегід-3-фосфат, що «провалюються» на гліколіз з утворенням лактату. У кінцевому результаті відбувається одночасне генерування НАДФН та АТФ.



Рисунок 2.4 – Схема ПФШ в еритроцитах

## 2.2. Глюконеогенез: фізіологічне значення, субстрати, ферментативні реакції, регуляторні ферменти, енергетика процесу

Основними субстратами для глюконеогенезу є лактат, піруват, глюкогенні амінокислоти, пропіонова кислота й гліцерол. Глюконеогенез здебільшого локалізується в цитозолі, хоча деякі прекурсори утворюються в мітохондріях. Глюконеогенез переважно відбувається в печінці, також ферменти цього метаболічного шляху присутні в клітинах кіркового шару нирок. За добу синтезується близько 80 г глюкози.

Фізіологічне значення глюконеогенезу полягає в наступному:

- 1) головний мозок і центральна нервова система, еритроцити, яєчка й мозкова речовина нирок залежать від глюкози для постійного постачання енергії. Лише людський мозок потребує приблизно 120 г глюкози на день із приблизно 160 г, необхідних усьому організму;
- 2) глюкоза є єдиним джерелом, що забезпечує енергією скелетні м'язи в анаеробних умовах;
- 3) під час голодування навіть більше доби глюконеогенез повинен відбуватися, щоб задовольнити базові потреби

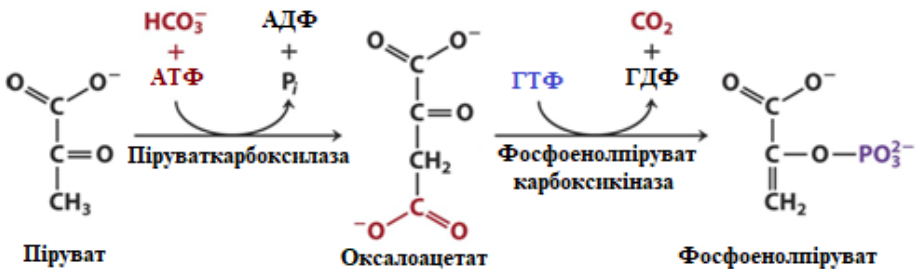
організму в глюкозі та підтримувати проміжні продукти циклу лимонної кислоти. Це важливо для виживання людей та інших тварин;

4) певні метаболіти, що утворюються в тканинах, накопичуються в крові, наприклад, лактат, гліцерин, пропіонат тощо. Вони ефективно використовуються в процесах глюконеогенезу.

Глюконеогенез дуже нагадує зворотній гліколіз за винятком трьох реакцій. З реакції гліколізу з 10 є незворотними. Решта сім реакцій є загальними як для гліколізу, так і для глюконеогенезу. Три незворотні стадії гліколізу каталізуються ферментами, а саме гексокіназою, фосфофруктокіназою та піруваткіназою. Ці три стадії каталізуються альтернативними ферментами специфічними для глюконеогенезу.

### 1. Перетворення пірувату на фосфоенліпіруват.

Ця реакція відбувається у два етапи.



**Перший етап** – перетворення пірувату на оксалоацетат під дією піруваткарбоксилази. Піруваткарбоксилаза – це біотинзалежний мітохондріальний фермент, що перетворює піруват на оксалоацетат у присутності  $\text{ATP}$  і  $\text{CO}_2$ . Цей фермент регулює глюконеогенез і потребує ацетил-КоА для своєї активності.

**Другий етап** відбувається в цитозолі, де оксалоацетат під дією фосфоенліпіруваткарбоксикінази перетворюється на фосфоенліпіруват. У цій реакції використовується  $\text{GTP}$  або  $\text{ITP}$  (не  $\text{ATP}$ ), і вивільняється  $\text{CO}_2$  (фіксований карбоксилазою). Для

перетворення пірувату на фосфоенолпіруват використовується 2 АТФ еквіваленти. Це на відміну від лише одного АТФ, що вивільняється під час гліколізу для цієї реакції.

Оксалоацетат синтезується в мітохондріальному матриксі. Його необхідно транспортувати в цитозоль, щоб використовувати в глюконеогенезі, де відбувається решта шляху. Через непроникність мембрани оксалоацетат не може дифундувати з мітохондрій. Для цього використовуються спеціальні човникові системи: малатна, аспартатна, цитратна.

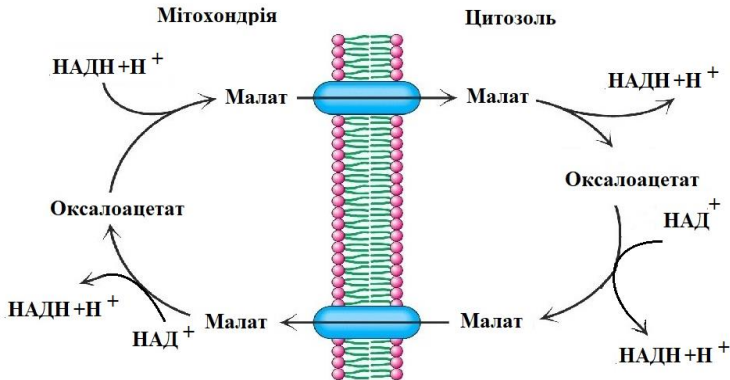


Рисунок 2.5 – Малатна човникова система.

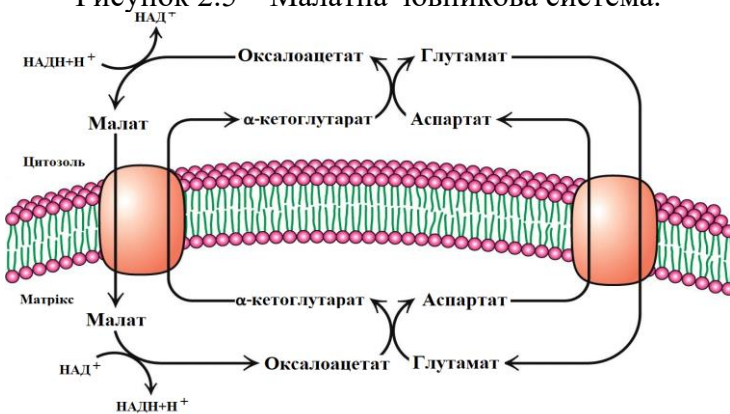


Рисунок 2.6 – Аспартатна човникова система.



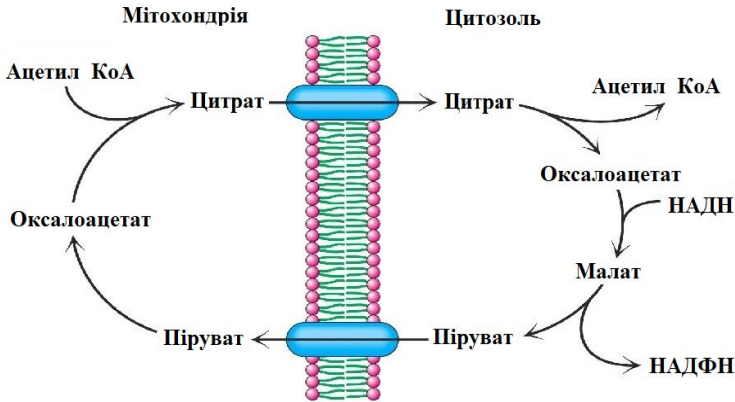
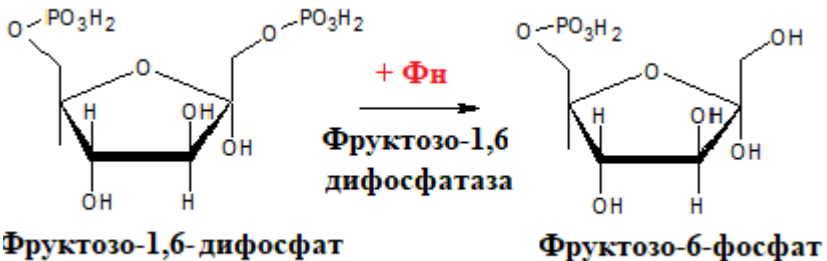


Рисунок 2.7 – Цитратна човникова система

2. **Перетворення фруктозо-1,6-дифосфату на фруктозо-6-фосфат.** Фосфоенолпіруват підлягає зворотному гліколізу, поки не утвориться фруктозо-1,6-дифосфат. Реакція каталізується регуляторним ферментом фруктозо-1,6-дифосфатазою, що здебільшого міститься в печінці, а також у нирках та епітеліоцитах кишечника. Для цього ферменту потрібні іони  $Mg^{2+}$ . Фруктозо-1,6-дифосфатаза відсутня в гладких м'язах і серцевому м'язі.



3. **Перетворення глюкозо-6-фосфату на глюкозу.** Реакція каталізується глюкозо-6-фосфатазою. Наявність або відсутність цього ферменту в тканині визначає, чи здатна тканина постачати глюкозу в кров, чи ні. Здебільшого він

присутній у печінці та нирках, але відсутній у м'язах, мозку й жировій тканині.

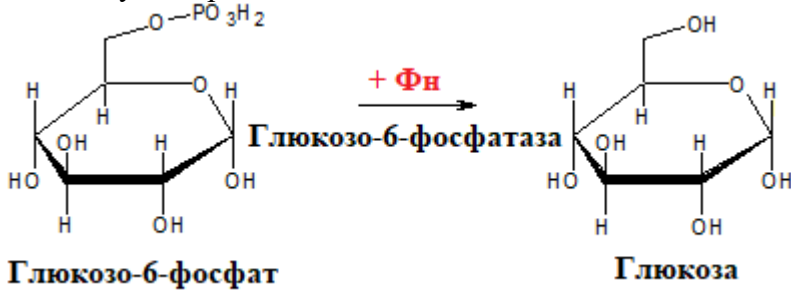


Схема послідовності реакцій глюконеогенезу й необхідних шляхів незворотних реакцій гліколізу репрезентована на рисунку 8.

Основними попередниками (субстратами) глюконеогенезу є піруват (лактат) та амінокислоти (переважно аланін), що утворюються, головним чином, у функціонуючих скелетних м'язах, еритроцитах та клітинах деяких інших тканин.

Вуглецевий скелет глюкогенних амінокислот (всіх, крім лейцину та лізину) перетворюється на піруват або проміжні продукти циклу лимонної кислоти, що в результаті приводить до синтезу глюкози.

Гліцерол виділяється переважно в жировій тканині під час гідролізу жирів (триацилгліцеролів). Фермент гліцерокіназа (знаходиться в печінці та нирках, відсутній у жировій тканині) активує гліцерин до гліцерин-3-фосфату. Останній під дією гліцерол-3-фосфатдегідрогенази перетворюється на дигідроксиацетонфосфат. Дигідроксиацетонфосфат є проміжним продуктом гліколізу, який можна зручно використовувати для вироблення глюкози.



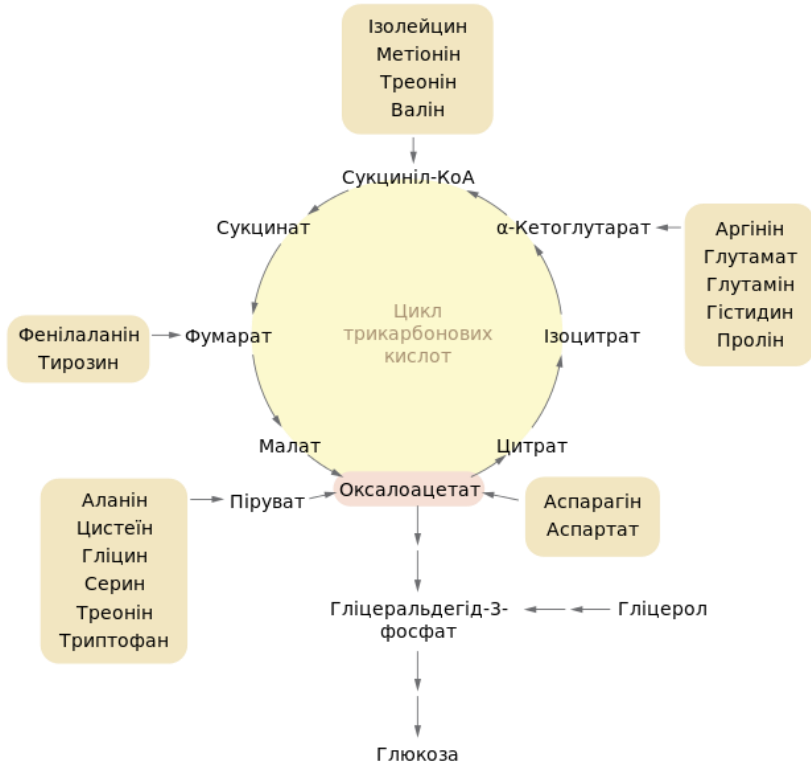


Рисунок 2.9 – Схема включення амінокислот, проміжних продуктів ЦТК та гліцеролу в процес гліколізу

В результаті окислення непарних жирних кислот і розпаду деяких амінокислот (метіоніну, ізолейцину) утворюється пропіоніл КоА.

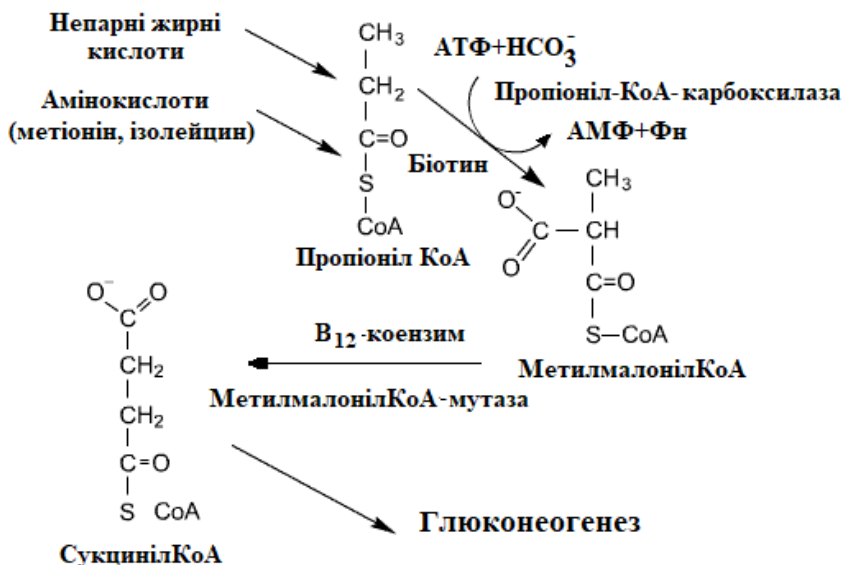


Рисунок 2.10 – Метаболізм пропіоніл КоА.

Пропіоніл-КоА-карбоксилаза в присутності АТФ і біотину перетворює Пропіоніл-КоА на метилмалоніл-КоА, який потім перетворюється на сукциніл-КоА в присутності коензиму  $\text{V}_{12}$  (рис. 2.10). Сукциніл-КоА, утворений із пропіоніл-КоА, вступає в глюконеогенез через цикл лимонної кислоти.

Лактат, що виробляється активними скелетними м'язами, є основним попередником глюконеогенезу. В анаеробних умовах піруват відновлюється до лактату за допомогою лактатдегідрогенази (ЛДГ). Лактат є глухим кутом гліколізу, оскільки він повинен бути перетворений на піруват для подальшого метаболізму. Сама мета виробництва лактату полягає в регенерації НАДН, щоб гліколіз протікав безперервно в скелетних м'язах. Лактат або піруват, що утворюються в м'язах, не можуть бути використані для синтезу глюкози через відсутність ключових ферментів глюконеогенезу (глюкозо-6-фосфатази й фруктозо-1,6-дисфосфатази). Плазматична мембрана міоцитів проникна для лактату. Лактат виноситься зі скелетних м'язів через кров і передається в печінку, де окислюється до пірувату. Утворений у такий спосіб піруват

перетворюється на глюкозу методом глюконеогенезу, яка потім транспортується до скелетних м'язів.

Цикл, що включає синтез глюкози в печінці з лактату скелетних м'язів і повторне використання глюкози, синтезованої в такий спосіб м'язами для енергетичних цілей, відомий як цикл Корі (рис.2.11).

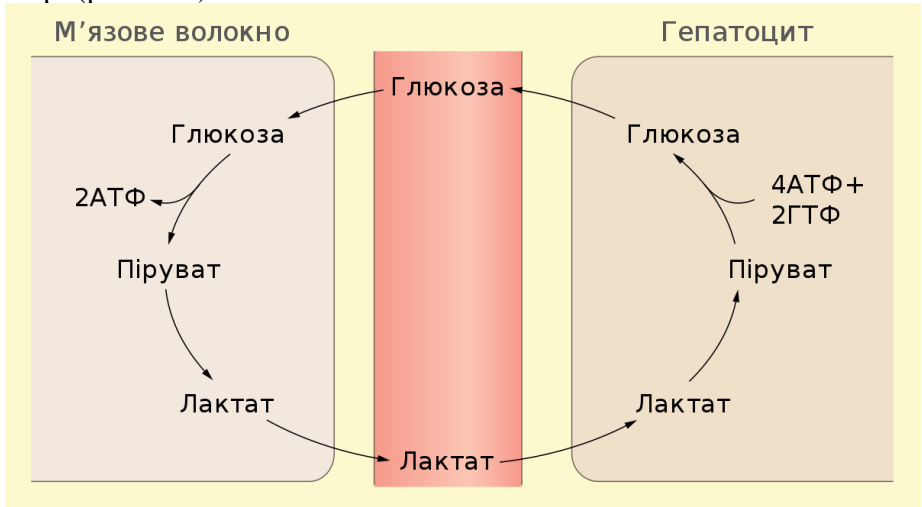


Рисунок 2.11 – Цикл Корі (цикл молочної кислоти)

Під час роботи м'язів відбувається безперервний транспорт амінокислот від м'язів до печінки, переважно під час голодування. Серед транспортованих амінокислот, що транспортуються, переважає аланін. Вважають, що піруват у скелетних м'язах зазнає трансамінування з утворенням аланіну. Аланін транспортується в печінку й використовується для глюконеогенезу. Цей метаболічний шлях називають глюкозо-аланіновим циклом (рис. 2.12.).

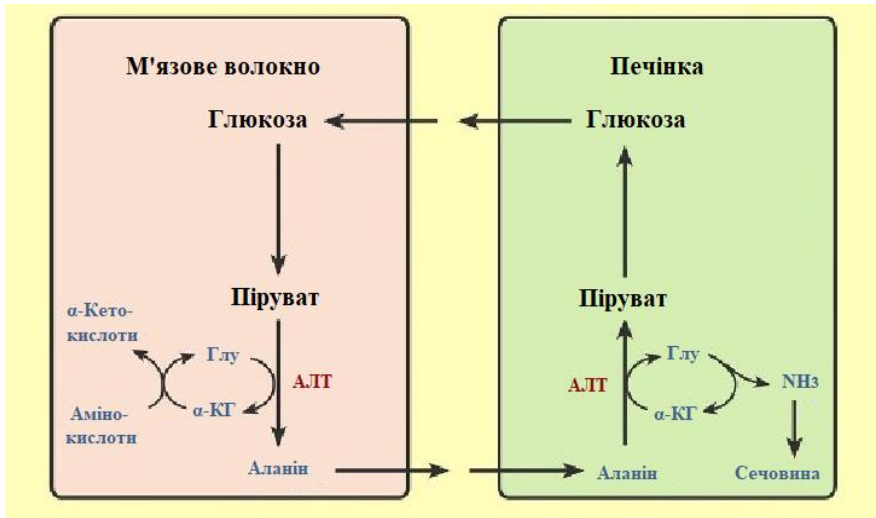


Рисунок 2.12 – Глюкозо-аланіновий цикл

### Регуляція глюконеогенезу

Регуляція швидкості процесів глюконеогенезу здійснюється за рахунок алостеричної регуляції, гормональної регуляції активності ключових ферментів і за рахунок синтезу певних ферментів глюконеогенезу. Ключовими ферментами глюконеогенезу є ензими, що каталізують «обхідні» шляхи: піруваткарбоксилаза, ФЕПкарбоксикіназа, фрукто-1,6-дифосфатаза, глюкозо-6-фосфатаза.

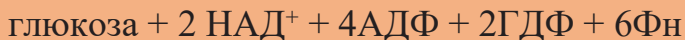
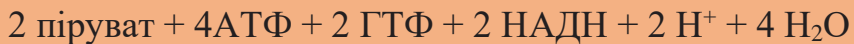
Таблиця 2.1 – Регуляція активності ключових ферментів  
глюконеогенезу

Ключовий фермент	Активність		Індуктор	Репресор	Активатор	Інгібітор
	надходження вуглеводів	голодування або діабет				
Піруват-карбоксилаза	↓	↑	Кортизол, глюкагон епінефрин	Інсулін	Ацетил КоА	АДФ
ФЕПкарбоксі-кіназа	↓	↑	Кортизол, глюкагон	Інсулін	–	–
Фрукто-1,6-дифосфатаза	↓	↑	Глюокортикоїд и глюкагон епінефрин	Інсулін	АТФ, жирні кислоти	АМФ, фруктозо-1,6-дифосфат, фруктозо-2,6-дифосфат
Глюкозо-6-фосфатаза	↓	↑	Кортизол глюкагон епінефрин	Інсулін	–	–

### *Сумарна реакція та енергетика глюконеогенезу*

Сумарна реакція глюконеогенезу (враховуючи витрати 2 молекул АТФ та 2 молекул НАДН для зворотного перетворення 2 молекул 3-фосфогліцерату на 2 молекули гліцеральдегід-3-фосфату) має такий вигляд:





Глюконеогенез є істотно ендергонічним метаболічним шляхом: синтез однієї молекули глюкози з двох молекул пірувату потребує витрат шести макроергічних зв'язків, тому глюконеогенез, як і гліколіз, є незворотним біохімічним процесом.

### 2.3. Метаболічний шлях та ферментативні реакції перетворення фруктози

Фруктоза міститься у фруктових соках і меду. Основним харчовим джерелом є сахароза, дисахарид, який приймається як столовий цукор (тростинний цукор). Сахароза гідролізується в кишечнику до глюкози й фруктози під дією ферменту сахарози.

#### Біомедичне значення

Фруктоза легко засвоюється і є хорошим джерелом енергії.

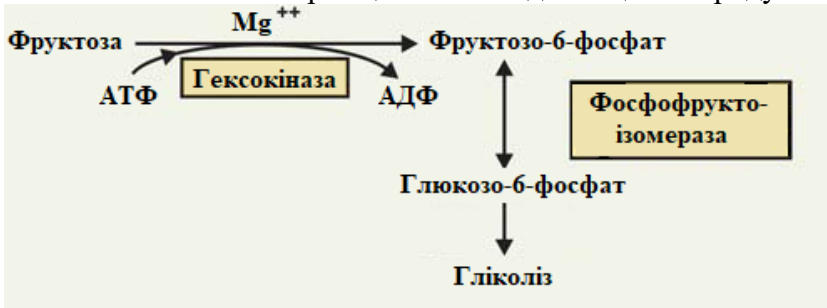
- Насіннева рідина багата фруктозою, а сперматозоїди використовують фруктозу для отримання енергії.
- Надлишок фруктози з їжею шкідливий – призводить до посилення синтезу ТГ.
- У хворих на цукровий діабет розвиток катаракти може спричинити метаболізм фруктози через сорбітол.
- Спадкова непереносимість фруктози виникає через спадкову недостатність ферменту альдолази В.

харчовим джерелом є сахароза, дисахарид, який приймається як столовий цукор (тростинний цукор). Сахароза гідролізується в кишечнику до глюкози й фруктози під дією ферменту сахарози.

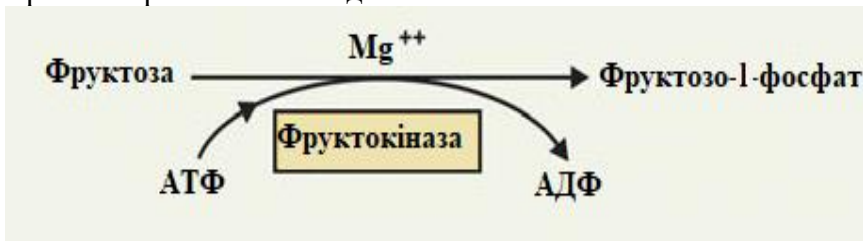
Фруктоза поглинається шляхом полегшеного транспорту та переноситься портальною кров'ю до печінки, де вона переважно перетворюється на глюкозу.

Фруктоза може фосфорилуватися з утворенням фруктози-6-фосфату, що каталізується ферментом гексокіназою. Але це не основний шлях, оскільки спорідненість ферменту гексокінази до фруктози дуже низька.

Найбільш активно процес фосфорилування фруктози протікає в м'язах і нирках. Далі утворений фруктозо-6-фосфат включається в гліколіз і розщеплюється до кінцевих продуктів.



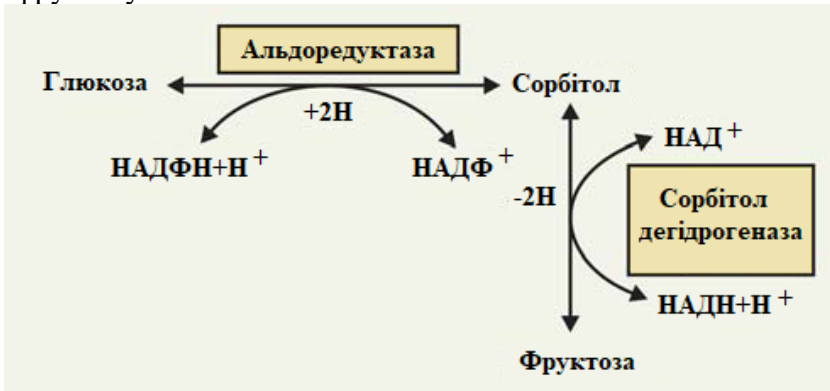
Інший фермент, що може каталізувати фосфорилування фруктози – фруктокіназа, який знаходиться в печінці, нирках і кишечнику. Цей фермент лише фосфорилує фруктозу й не фосфорилує глюкозу. Вважається, що це основний шлях фосфорилування фруктози. На його активність не впливає інсулін, тому у хворих на цукровий діабет фруктоза виводиться з крові з нормальною швидкістю.



Далі відбувається перетворення фруктозо-1-фосфату на гліцеральдегід і діоксиацетонфосфат під дією ферменту альдолази В. Гліцеральдегід може надходити в гліколітичний

шлях під час перетворення або на гліцеральдегід-3-фосфат, або на деякі інші метаболіти гліколітичного шляху.

Глюкоза може перетворюватися на фруктозу за так званим поліольним шляхом через сорбітол. Спочатку глюкоза відновлюється до сорбітолу в присутності НАДФН+Н<sup>+</sup> під дією альдоредуктази. Потім сорбітол окислюється сорбітолдегідрогеназою в присутності НАД<sup>+</sup> і перетворюється на фруктозу.



Утворення сорбіту з глюкози швидко протікає в кришталику ока та шваннівських клітинах нервової системи. Сорбіт не може проходити крізь клітинну мембрану, а у хворих на цукровий діабет рівень сорбітолу в цих клітинах значно підвищується, оскільки швидкість окислення сорбіту до фруктози зменшується.

Висока концентрація сорбітолу в цих клітинах підвищує осмотичний тиск, що може бути причиною розвитку катаракти кришталика ока та діабетичної нейропатії.

## 2.4. Метаболічний шлях та ферментативні реакції перетворення галактози

Галактозу утворюється в результаті гідролізу лактози в кишечнику за допомогою лактази. Галактоза активно транспортується в кровообіг. Всмоктування галактози відбувається швидше, ніж глюкози. Галактоза потрапляє в

печінку, де вона легко перетворюється на глюкозу. Ця властивість використовується як тест функції печінки, який називається тестом толерантності до галактози.

Більша частина галактози, що вживається з їжею, перетворюється на глюкозу й потрапляє в системний кровообіг у вигляді глюкози. Дуже мало галактози як такої потрапляє в системний кровообіг. Тканини, які потребують галактози, синтезують її з глюкози, яка поглинається тканинами із системного кровообігу. Схема метаболізму галактози представлена на рисунку 13.

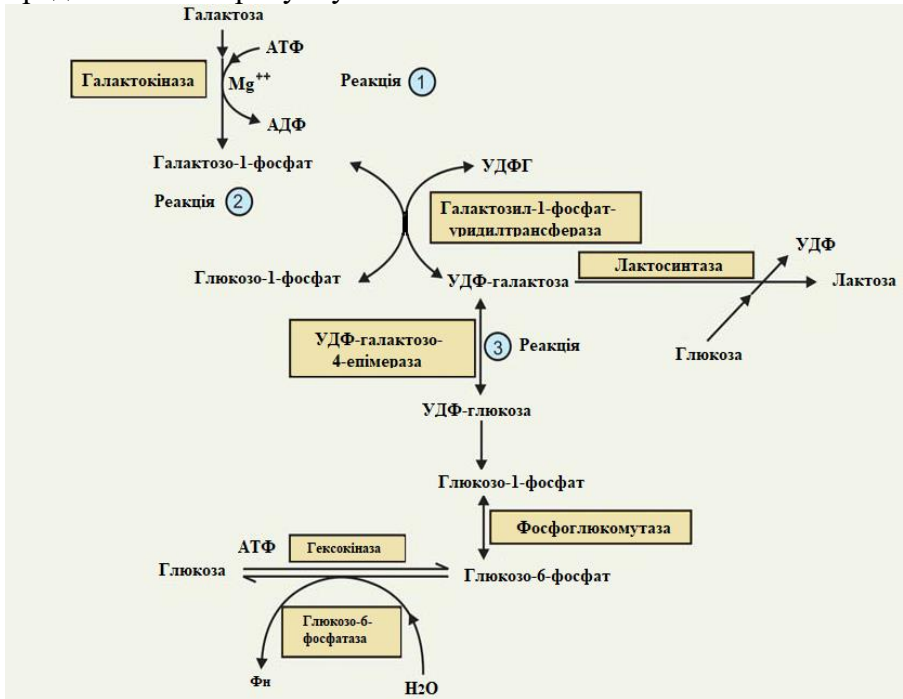


Рисунок 2.13 – Метаболізм галактози

## 2.5. Спадкові ензимопатії, пов'язані з генетичними дефектами синтезу ферментів ПФШ, метаболізму фруктози й галактози

### Пентозофосфатний шлях

*Гемолітична анемія* через дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Ця мутація, наявна в деяких популяціях, викликає дефіцит ферменту з порушенням утворення НАДФН+Н<sup>+</sup>, що проявляється як гемоліз еритроцитів. Унаслідок посиленого перекісного окиснення мембранних ліпідів і недостатнього синтезу НАДФН+Н<sup>+</sup> порушується функціонування ферментативної антиоксидантної системи. Підвищена схильність еритроцитів до гемолізу спостерігається у хворих чутливих до групи препаратів, таких як аспірин, сульфаніламід, протималярійні засоби (примахін) тощо.

Гемолітична анемія, пов'язана з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, виникає у осіб, чутливих до бобів *Vicia faba*. Захворювання одержало назву «фавізм». Виникає під час уживання сирих або недоварених бобів, також вдихання пилку рослин. Трапляється в населення в країнах Африки та Азії.

### Метаболізм фруктози

*Спадкова непереносимість фруктози* – спадкове захворювання з тяжкими клінічними ознаками. Причиною є дефіцит ферменту альдолази-В або фруктозо-фосфатальдолази. Дефіцит цього ферменту призводить до накопичення фруктозо-1-фосфату в печінці, нирках та тонкому кишечнику. Накопичення фруктозо-1-фосфату й глюкозо-1-фосфату в печінці призводить до пригнічення процесу глікогеногенезу, лактат-ацидозу, посилення мобілізації ліпідів і супроводжується ураженням ряду органів (печінка, нирки, тонкий кишечник) із розвитком гострої або хронічної інтоксикації. Накопичений фруктозо-1-фосфат затримує розпад глікогену та синтез глюкози, тим самим спричиняючи тяжку гіпоглікемію після

вживання фруктози. Перші прояви з'являються в дітей під час переходу на вживання фруктів, плодів та соків. Захворювання супроводжується нудотою, блювотою, рясним потовиділенням, фруктоземією та фруктозурією. У разі подальшого вживання продуктів, що містять фруктозу, людина може впасти в кому. Лікування спадкової непереносимості фруктози передбачає виключення з раціону фруктози та всіх продуктів, що містять фруктозу, сахарозу чи сорбіт.

**Фруктоземія** – патологія обміну фруктози, спричинена недостатністю фруктокінази. Симптоми непереносимості обумовлені накопиченням продуктів неповного обміну фруктози, а саме фруктозо-6-фосфату. Істотних клінічних проявів при даній ензимопатії не спостерігається.

### **Метаболізм галактози**

**Галактоземія** зумовлена спадковим дефектом ферментів, що включають галактозу в метаболізм глюкози.

Залежно від недостатності того чи іншого ферменту, що бере участь у метаболізмі галактози, виділяють 3 типи галактоземії: тип I (недостатність галактозо-1-фосфатуридилтрансферази), тип II (дефіцит галактокінази), тип III (дефект УДФ-галактозо-4-епімерази).

**Галактоземія I типу**, викликана недостатністю галактозо-1-фосфатуридилтрансферази має кілька форм, виявляється рано й особливо небезпечна для дітей, оскільки материнське молоко містить лактозу. Ранні симптоми: блювота, діарея, дегідратація, зменшення маси тіла, жовтуха. Недостатність ферменту призводить до накопичення галактози, галактозо-1-фосфату та інших метаболітів, що мають токсичну дію на печінку, нирки, ЦНС та зумовлюють зниження бактеріцидної активності лейкоцитів.

У крові, сечі й тканинах підвищується концентрація галактозидів галактозо-1-фосфату. У тканинах очей (кришталік) галактоза відновлюється альдоредуктазою (НАДФ) з утворенням галактотіолу (дульциту). Галактотіол акумулюється

в скловидному тілі й адсорбує велику кількість води, надмірна гідратація кристалика сприяє розвитку катаракти, що спостерігається вже через кілька днів після народження. Галактозо-1-фосфат інгібує активність ферментів вуглеводного обміну (фосфоглюкомутази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази).

Галактозо-1-фосфат має токсичну дію на гепатоцити: виникають гепатомегалія, жирова дистрофія. Галактотіол і галактозо-1-фосфат викликають ниркову недостатність. Лікування полягає у видаленні галактози з раціону.

*Галактоземія типу 2.* Рідкісне захворювання, що характеризується спадковою недостатністю галактокінази, у результаті чого галактоза накопичується в крові й тканинах. Основним клінічним проявом цієї форми хвороби є катаракта.

*Галактоземія типу 3.* Вкрай рідкісне спадкове порушення метаболізму галактози (частота - менше 1:1 000 000). Описано лише кілька випадків хвороби. При цій патології властива недостатність УДФ-галактозо-4-епімерази в печінці, нирках, ЦНС, тканинах ока. Це призводить до накопичення галактози, галактозо-1-фосфату та інших токсичних метаболітів в органах та тканинах. Виділяють 2 клінічні форми цього захворювання: генералізовану та доброякісну. Клініка генералізованої форми захворювання ідентична клініці класичної галактоземії. У неонатальному періоді в дитини з'являються діарея, блювання, жовтяниця, гіпотонія м'язів, гепатомегалія. Далі розвивається розумова відсталість, сенсоневральна глухота, затримка мовного розвитку. Доброякісна (безсимптомна) форма характеризується дефіцитом УДФ-галактозо-4-епімерази лише в циркулюючих клітинах крові. Хвороба характеризується нормальною переносимістю галактози.

## **2.6. Механізми регуляції концентрації глюкози в крові**

У здорової людини концентрація глюкози в крові коливається у вузьких межах. Рівень глюкози в крові натще в стані після абсорбції становить 3,9-5,5 ммоль/л. Після прийому

вуглеводної їжі рівень глюкози в крові може підвищитися до 8 ммоль/л.

**Гіперглікемія** – це підвищення рівня глюкози в крові вище нормального рівня.

**Гіпоглікемія** – це зниження концентрації глюкози в крові. Виділення глюкози з сечею відоме як **глюкозурія**. Концентрація глюкози в крові залежить від кількості глюкози, що надходить у циркуляцію з різних джерел (харчові вуглеводи, глікогеноліз, глюконеогенез тощо) та кількість, яка використовується для різних метаболічних цілей (гліколіз, глікогенез, синтез жиру тощо), як показано на рисунку 14.

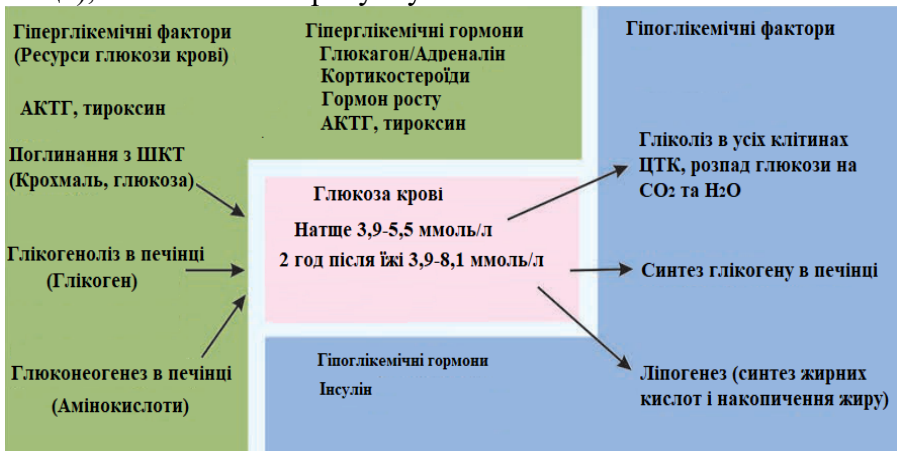


Рисунок 2.14 – Гомеостаз глюкози в крові

Значну роль у регулюванні концентрації глюкози в крові відіграють гормони.

**Інсулін** виробляється  $\beta$ -клітинами острівців Лангерганса у відповідь на гіперглікемію. Інсулін – це здебільшого гіпоглікемічний гормон, що знижує рівень глюкози в крові різними способами.

Гіпоглікемічна дія інсуліну реалізується через:

- підвищення утилізації клітинами глюкози за рахунок транслокації на мембрану специфічних



- трансферів глюкози ГЛЮТ в інсулінозалежних клітинах;
- активацію фосфорилування глюкози з утворенням глюкозо-6-фосфату (пастка для глюкози) під дією гексокінази, глюкокінази;
  - активацію біосинтезу глікогену та одночасне інгібування глікогенолізу шляхом дефосфорилування глікогенсинтази та глікогенфосфорилази (реципрокно);
  - активацію гліколітичного окиснення глюкози шляхом активації фосфофруктокінази, піруваткінази;
  - активацію ПФШ в адипоцитах та збільшення ліпогенезу за рахунок активації глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази;
  - інгібування глюконеогенезу за рахунок дефосфорилування ФЕП-кінази та фруктозо-1,6-фосфатази.

**Глюкагон** синтезується  $\alpha$ -клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози у відповідь на гіпоглікемію. Належить до гормонів постабсорбційного періоду.

Гіперглікемічна дія глюкагону полягає в:

- активації глікогенолізу та одночасного інгібування глікогенезу (реципрокно) 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-дифосфатази.

**Кортизол** синтезується в корі надниркових залоз. Гіперглікемічна дія кортизолу полягає в індукції експресії генів ключових ферментів глюконеогенезу: ФЕП-кінази та фруктозо-1,6-дифосфатази. Також він бере участь у білковому обміні,

стимулюючи деградацію білків і конверсію амінокислот у глюкозу.

**Адреналін** синтезується в мозковому шарі надниркових залоз унаслідок активації симпатoadреналової системи, розвитку стрес-синдрому.

Гіперглікемічна дія реалізується за рахунок зміни активності ферментів шляхом ковалентної модифікації - цАМФзалежного 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 ін.).

**Соматотропін** – гормон аденогіпофіза, що, подібно до інсуліну, збільшує проникність плазматичних мембран клітин м'язової та жирової тканини для глюкози, але, на відміну від інсуліну, активує глюконеогенез у печінці.

**Тироксин** – гормон щитовидної залози. Він стимулює підвищення рівня глюкози в крові через стимуляцію глікогенолізу й глюконеогенезу в печінці.

Гіперглікемічна дія тиреоїдних гормонів полягає в:

- підвищенні чутливості тканин до катехоламінів;
- частково в прискореному руйнуванні інсуліну;
- підвищенні рівня всмоктування гексоз із кишечника;
- підвищенні активності глюкозо-6-фосфатази печінки;
- збільшенні швидкості катаболізму білка й тим самим посилення глюконеогенезу з амінокислот.

В підтримці механізму гомеостазу глюкози в крові беруть участь печінка, позапечінкові тканини й нирки. Глюкоза легко проникає в гепатоцити й досить повільно в клітини позапечінкових тканин. Основний фактор, що впливає на швидкість поглинання глюкози клітинами, це її концентрація в крові. За нормального вмісту глюкози в крові печінка постачає її в кров. При гіперглікемії вихід глюкози в кров із печінки припиняється. А в разі надмірного підвищення концентрації

глюкози в крові вона починає переходити в печінку. Коли вміст глюкози в крові перевищує нормальний, в регуляції беруть участь і нирки. Глюкоза фільтрується нирковими клубочками й повністю повертається в кров у результаті реабсорбції в ниркових канальцях. У разі підвищеного вмісту глюкози в крові клубочковий фільтрат містить більше глюкози, ніж може бути реабсорбовано в канальцях. Надлишок глюкози виводиться із сечею, виникає *глікозурія*. У здорових людей глікозурія спостерігається в тому разі, коли вміст глюкози у венозній крові перевищує 8–10 ммоль/л. Цей рівень називають *нирковим порогом* для глюкози.

## 2.7. Біохімія цукрового діабету

Цукровий діабет – клінічний синдром хронічної гіперглікемії та глікозурії, обумовлений абсолютною або відносною інсуліновою недостатністю, що призводить до порушення обміну речовин, ураження судин та патологічних змін у різних органах і тканинах.

Цукровий діабет у цілому поділяють на 2 групи, а саме: інсулінозалежний та інсулінонезалежний цукровий діабет. Ця класифікація переважно ґрунтується на потребі інсуліну для лікування.

Цукровий діабет I типу або діабет юнацького віку, здебільшого трапляється в дитинстві (особливо у віці 12–15 років). Цукровий діабет I типу становить приблизно 10–20 % випадків. Це захворювання характеризується майже повним дефіцитом інсуліну внаслідок руйнування  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Руйнація клітин може бути викликана ліками, вірусами або аутоімунно. Через певні генетичні варіації,  $\beta$ -клітини розпізнаються як несамостійні і знищуються імунною системою. Зазвичай симптоми цукрового діабету з'являються, коли 80–90 %  $\beta$ -клітин знищені. Підшлункова залоза не виділяє інсуліну у відповідь на прийом глюкози.

Цукровий діабет II типу є найбільш поширеним, на нього припадає від 80 до 90 % захворювання. Він трапляється в дорослих (зазвичай старше 35 років) і є менш важким, ніж інсулінозалежний діабет. Причинами інсулінонезалежного діабету є генетичні та екологічні фактори. Він частіше трапляється в людей з ожирінням. Переїдання в поєднанні з недостатньою фізичною активністю, що призводить до ожиріння, асоціюється з розвитком цукрового діабету II типу. Ожиріння діє як діабетогенний фактор і призводить до зниження інсулінових рецепторів на інсулін-чутливих клітинах.

Цукровий діабет виникає на тлі інсулінової недостатності – абсолютної або відносної. Дефіцит інсуліну призводить до порушення обміну речовин.

1. Порушується проникнення глюкози в клітину, її перетворення на глюкозо-6-фосфат зі звільненням енергії, як наслідок порушується гліколіз.

2. Порушується утворення глікогену, відкладання його в печінці, м'язах, серці. Активація фосфорилази при одночасній інактивації глікогенсинтази призводить до посилення глікогенолізу.

3. Порушується синтез ліпідів і підвищується ліполіз, накопичуються неетерифіковані жирні кислоти, кетонів тіла, що отруюють організм, зростає рівень  $\beta$ -ліпопротеїдів низької та дуже низької густини й холестерину.

4. Підвищується глюконеогенез унаслідок активації ключових ферментів глюконеогенезу під впливом глюкагону, знижується синтез білків.

5. Глюконеогенез проходить з активним залученням оксалоацетату й  $\alpha$ -кетоглутарату, разом зі зниженою концентрацією пірувату це призводить до порушення ЦТК.

6. За відсутності інсуліну не засвоюється фосфор, калій, магній.

7. Недостатня дія інших анаболічних гормонів – соматотропного гормону, андрогенів, естрогенів.

Таблиця 2.2 – Порівняльна характеристика типів цукрового діабету

Цукровий діабет	I тип	II тип
<b>Загальні характеристики</b>		
Поширеність серед хворих на діабет	10–20 %	80–90 %
Вік хворого при перших проявах хвороби	Дитячий або молодий	Після 35–40 років
Характер початку захворювання	раптовий	поступовий
Ожиріння	немає	У 60–80 % хворих
Динаміка ваги	Значна втрата маси тіла (різке схуднення з початку захворювання)	Незначна втрата маси тіла або відсутність втрати ваги
Спадкова схильність	До 30 % випадків	Частіше є
Зв'язок з аутоімунними захворюваннями	Частіше є	Немає
<b>Біохімічні показники</b>		
Дефект	Дефіцит інсуліну внаслідок руйнації β-клітин підшлункової залози	Порушення в синтезі інсуліну β-клітинами та/або стійкість клітин-мішеней до інсуліну
Вміст інсуліну в плазмі крові	Знижений або відсутній	Нормальний або підвищений
Антитіла до острівців підшлункової залози	Визначаються	Не визначаються
Схильність до кетозу	Є	Немає
<b>Клінічні прояви й лікування</b>		
Тривалість симптомів	Тижні	Від місяців до років
Скарги пацієнта під час діагностики	Рідко	10–20 % випадків
Лікування інсуліном	Завжди необхідне	Немає потреби
Оральні гіпоглікемічні препарати	Не використовуються	Використовуються

Найважливішими симптомами цукрового діабету є гіперглікемія, глюкозурія, поліурія (осмотичний діурез внаслідок глюкозурії), полідипсія (посилена спрага), схуднення.

Таблиця 2.3 – Критерії діагностики цукрового діабету

Діагноз	Концентрація глюкози, ммоль/л			
	Цільна кров		Плазма	
	Венозна	Капілярна	Венозна	Капілярна
<b>Цукровий діабет</b>				
Натще	≥ 6,1	≥ 6,1	≥ 7,0	≥ 7,0
Через 2 год	≥ 10,0	≥ 11,1	≥ 11,1	≥ 12,2
<b>Порушена толерантність до глюкози</b>				
Натще	< 6,1	< 6,1	< 7,0	< 7,0
Через 2 год	6,7–10,0	7,8–11,1	7,8–11,1	8,9–12,2
<b>Порушена глікемія</b>				
Натще	5,6–6,1	5,6–6,1	6,1–7,0	6,1–7,0
Через 2 год	6,7	7,8	7,8	8,9

Нормальна концентрація глюкози в крові здорової людини (в постандсорбційному стані) становить 3,33–5,55 ммоль/л. Цей

### Патогенез гіперглікемії

#### 1. Обмеження засвоєння глюкози клітинами

- Сповільнення трансмембранного транспорту
- Пригнічення глікогенезу
- Пригнічення ліпогенезу

#### 2. Стимуляція утворення глюкози

- Стимуляція глікогенолізу
- Стимуляція ліполізу
- Глюконеогенез

рівень глюкоземії є життєво необхідним для нормального енергетичного обміну головного мозку й підтримується за рахунок динамічної рівноваги між фізіологічними та біохімічними

процесами, що транспортують глюкозу в кров, та відповідними процесами, що зменшують її кількість у плазмі крові за рахунок надходження в клітини внутрішніх органів. Зміни концентрації глюкози в плазмі крові призводять до зсувів у біосинтезі та секреції в кров гормонів, що мають найбільше значення для регуляції процесів ферментативного контролю метаболізму глюкози, здебільшого глюкагону, інсуліну, глюкостероїдів та соматотропіну.

Гіперглікемія є причиною, що призводить до появи цукру в сечі – *глюкозурії*, якщо вміст глюкози в крові перевищує нирковий поріг, який становить 8–10 ммоль/л. Наслідком глюкозурії є *поліурія*, що може досягати 8–12 літрів на день. Інтенсивне зневоднення організму пригнічує секреторну функцію слинних залоз, і це призводить до сухості слизової оболонки рота й глотки. У хворих виникає *поліденсія* – надмірне споживання води.

При цукровому діабеті, переважно другого типу, спостерігаються такі порушення ліпідного обміну:

- гіпертригліцеридемія, що належить до гіперліпопротеїнемій I типу, пов'язана зі значною активацією синтезу ЛПДНЩ в гепатоцитах. Зі свого боку біохімічною передумовою стимуляції біосинтезу ЛПДНЩ є підвищений притік у печінку неетерифікованих жирних кислот, тобто субстратів для утворення триацилгліцеролів;

- при послабленій дії інсуліну, який гальмує розпад ліпідів, і на фоні активації адреналіном і глюкагоном триацилгліцеролліпази адипоцитів, посилюється ліполіз у жировій тканині. Унаслідок цього в крові хворих на цукровий діабет підвищується концентрація вільних жирних кислот, що стають додатковим субстратом енергетичного катаболізму тканин в умовах їх вуглеводного голодування;

- активація синтезу кетонів тіл. Розвиток кетонемії та кетонурії призводить до порушень у функціонуванні буферних систем організму, розвитку кетоацидозу й діабетичної коми;

– зменшення концентрації холестерину ЛПВЩ, що відіграє певну роль у розвитку атеросклерозу – часте ускладнення інсулінонезалежного цукрового діабету в осіб похилого віку.

При цукровому діабеті спостерігаються порушення білкового обміну, описані нижче.

**Аміноацидемія** – збільшення вмісту амінокислот у плазмі крові, що зумовлено:

– зменшенням транспорту амінокислот у м'язові клітини, оскільки за відсутності інсуліну зменшується проникність клітинних мембран для амінокислот;

– посиленням процесу протеолізу в м'язах унаслідок чого амінокислоти, що звільнюються, надходять у кров. Надлишок вільних амінокислот у крові поглинається печінкою, де вони шляхом глюконеогенезу перетворюються на глюкозу, що призводить до подальшого збільшення рівня гіперглікемії.

**Порушення біосинтезу білків**, що прямо пов'язано з випадінням анаболічної дії інсуліну. Клінічно пригнічення білоксинтезувальних процесів проявляється: а) порушеннями фізичного й розумового розвитку дітей, б) сповільненням загоєння ран, в) порушеннями утворення антитіл, унаслідок чого підвищується чутливість організму до інфекцій (виникнення частих фурункульозів).

Найнебезпечнішими ускладненнями цукрового діабету є **коми (гіперглікемічна та гіпоглікемічна)**, що супроводжуються високим ризиком летального результату. Із часом виникають інші важкі ускладнення захворювання, які поступово погіршують стан хворого та призводять до несприятливих наслідків, а саме:

– **макροангіопатичні ускладнення здебільшого** пов'язані з пришвидшеним розвитком, порушенням розвитку колатерального кровообігу внаслідок мікроангіопатії, безбольовим перебігом синдромів на фоні атеросклерозу, наприклад, інфаркту міокарда. При ангіопатії порушується



проникність судин, у результаті чого вони стають ламкими. З'являється схильність до тромбозу й атеросклерозу, що істотно збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань;

– **офтальмологічні ускладнення**, здебільшого **діабетична ретинопатія** – ураження сітківки ока, що поступово призводить до повної втрати зору. Найбільш часто ретинопатія трапляється у хворих на цукровий діабет II типу. Для хворого на діабет понад 20 років ризик виникнення ретинопатії наближається до 100 %;

– **полінейропатія** – утрата чутливості в кінцівках. Унаслідок порушення метаболізму та змін у судинах, що постачають кров до нервів, відбувається сегментарна демієлінізація, атрофія й дегенерація аксонів, атрофія нейронів передніх рогів і міжхребцевих вузлів. З'являються також ознаки регенерації нервів та змін у судинах, що кровопостачають нерви;

– **діабетична стопа** – на стопах і нижніх кінцівках хворих з'являються гнійні нариви, відкриті виразки, некротичні (відмерлі) ділянки, що, в підсумку, призводить до необхідності ампутації кінцівок;

– **ниркова недостатність** розвивається внаслідок змін у базальній мембрані, що призводять до зниження її негативного заряду та збільшення діаметра пор, а внаслідок гіперглікемії зростає внутрішньогломерулярний тиск. Результатом цього є підвищення фільтрації альбуміну, початково у формі альбумінурії 30–300 мг/1 г креатиніну (мікроальбумінурія), а в подальшому – явної протеїнурії. Із часом виникає гіаліноз клубочків, фіброз інтерстиціальної тканини та розвиток ниркової недостатності.

## Список літератури

1. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. : підручник. Кн. 2. Біологічна хімія / Ю. І. Губський, І. В. Ніженковська, М. М. Корда та ін. ; за ред. Ю. І. Губського, І. В. Ніженковської. 3-тє вид. Київ : ВСВ «Медицина», 2021. 544 с.
2. Гонський Я. І., Максимчук Т. П. Біохімія людини : підручник / за ред. Я. І. Гонського. 3-тє вид., випр. і доп. Тернопіль : Укрмедкнига, 2019. 732 с.
3. Склярів О. Я. Біологічна хімія. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. 706 с.
4. Biological chemistry Yu.I. Gubskiy. 3-nd. ed. Vinnitsa : Nova Knyha, 2020. 488 p.
5. Прімова Л. О., Гребеник Л. І., Висоцький І. Ю. Біологічна хімія. Практичні заняття : навч.-метод. посіб. : у 2 ч. Ч. 1. Суми : СумДУ, 2013. 193 с.
6. Соловей Дж. Г. Наочна медична біохімія. Москва : Геотар-Медіа, 2017. 160 с.
7. Волошук О. М., Николайчук. Біоорганічна хімія : навч.-метод. посібник. Чернівці : Чернівець. нац. ун-т ім. Ю. Федьковича, 2020. 128 с.

Електронне навчальне видання

## **МЕТАБОЛІЗМ ВУГЛЕВОДІВ**

### **Конспект лекцій**

для студентів спеціальностей

222 «Медицина», 228 «Педіатрія», 221 «Стоматологія»

Відповідальний за випуск Л. Ф. Суходуб  
Редактор О. Ф. Дубровіна  
Комп'ютерне верстання Н. В. Божко

Формат 60x84/16. Ум. друк. арк. 5,23. Обл.-вид. арк. 6,97.

Видавець і виготовлювач  
Сумський державний університет,  
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3062 від 17.12.2007.