

Обмен углеводов.
Глюконеогенез.
Регуляция углеводного
обмена.

Лекция профессора кафедры
биохимии им. Г.Я. Городисской
Обуховой Ларисы Михайловны

Глюконеогенез – процесс синтеза собственной глюкозы из неуглеводных предшественников (пирувата, лактата, аминокислот, глицерола, дикарбоновых кислот).

Процесс глюконеогенеза происходит в печени, менее интенсивно в корковом веществе почек, слизистой кишечника.

ВКЛЮЧЕНИЕ СУБСТРАТОВ В ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ



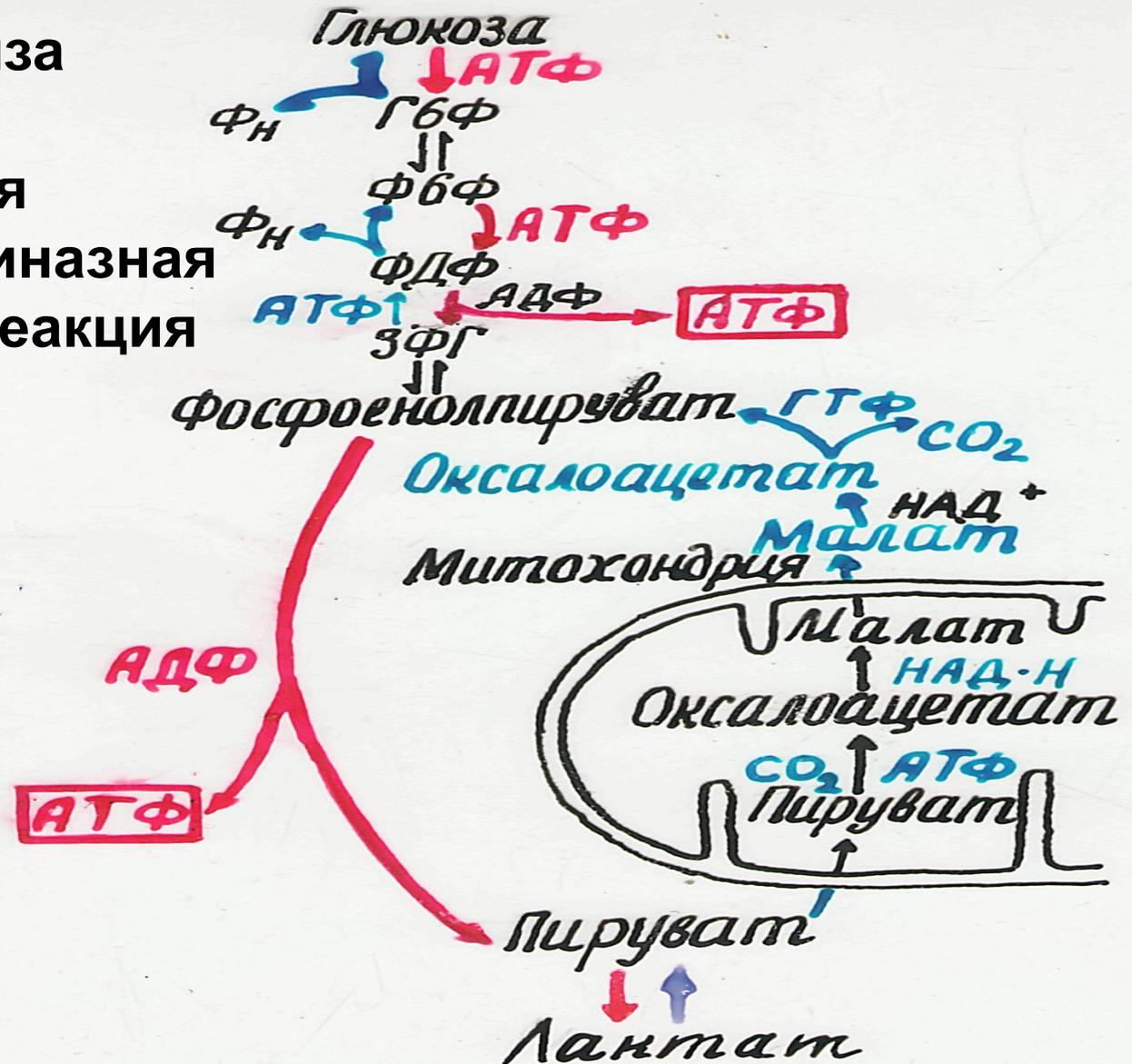
СУБСТРАТЫ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА:

1. Лактат
2. Аминокислоты
3. Глицерол
4. Любой субстрат цикла трикарбоновых кислот

Гликолиз и механизм обратного развития необратимых реакций

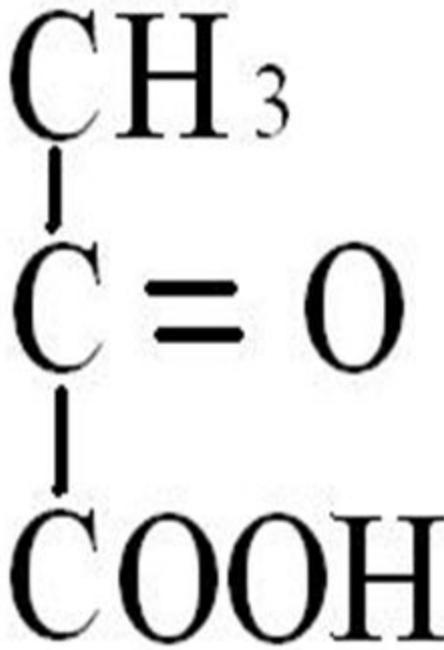
3 реакции гликолиза необратимы:

- 1) Пируваткиназная
- 2) Фосфофруктокиназная
- 3) Гексокиназная реакция



МЕХАНИЗМ ОБРАЩЕНИЯ 10 РЕАКЦИИ

Образование фосфоенолпирувата из пирувата
Осуществляется в **МИТОХОНДРИЯХ**:



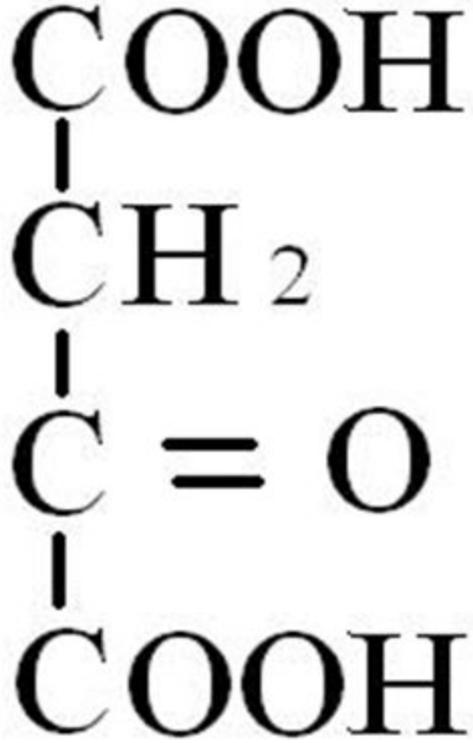
ПВК

АТФ АДФ+ФН



Пируват
карбоксилаза

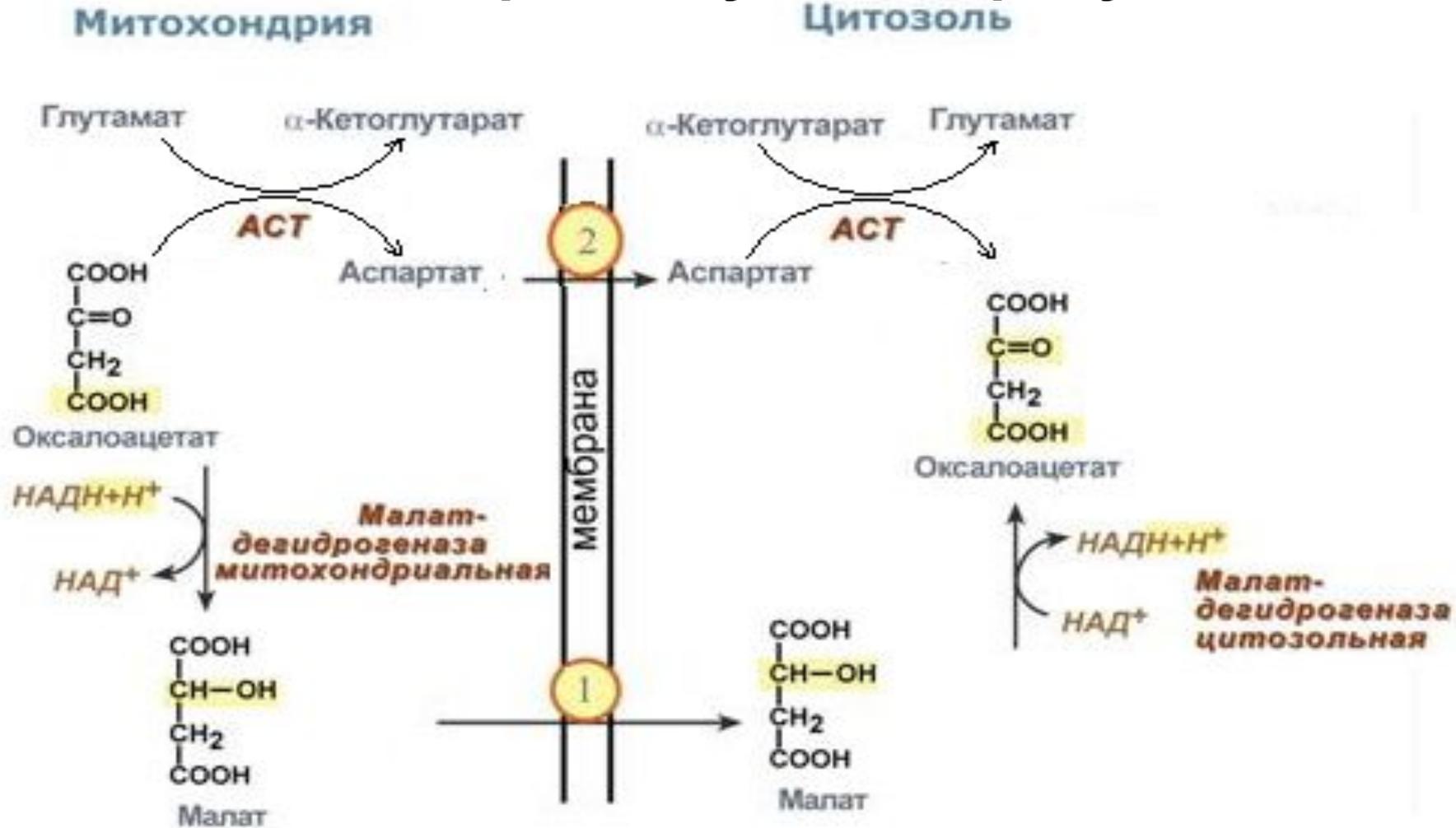
+CO₂



Оксалоацетат

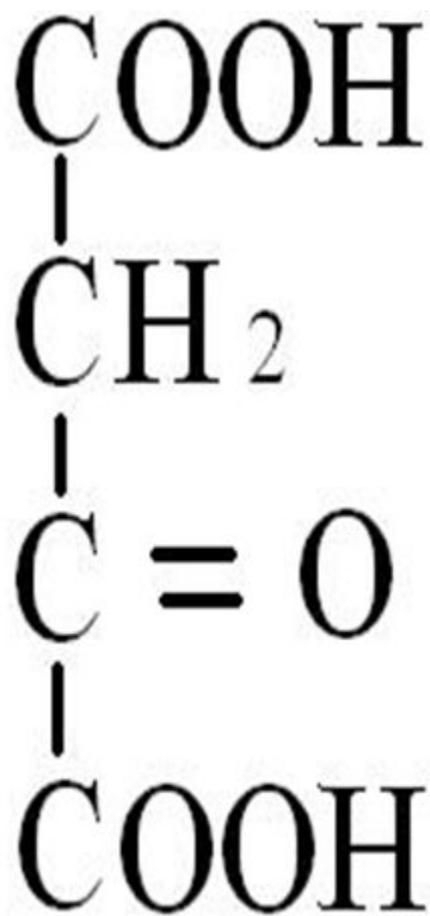
Активатор: Ацетил КоА

Транспорт оксалоацетата через митохондриальную мембрану



1. Восстановление с образованием малата

2. Трансаминирование с образованием аспартата



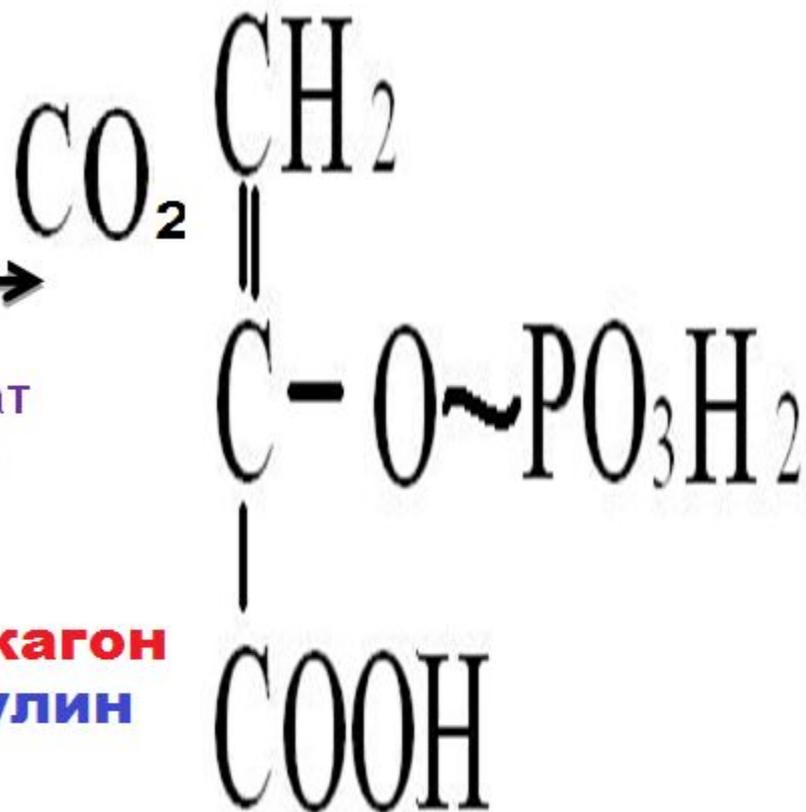
Оксалоацетат

ГТФ ГДФ



Фосфоенолпируват
карбоксикиназа

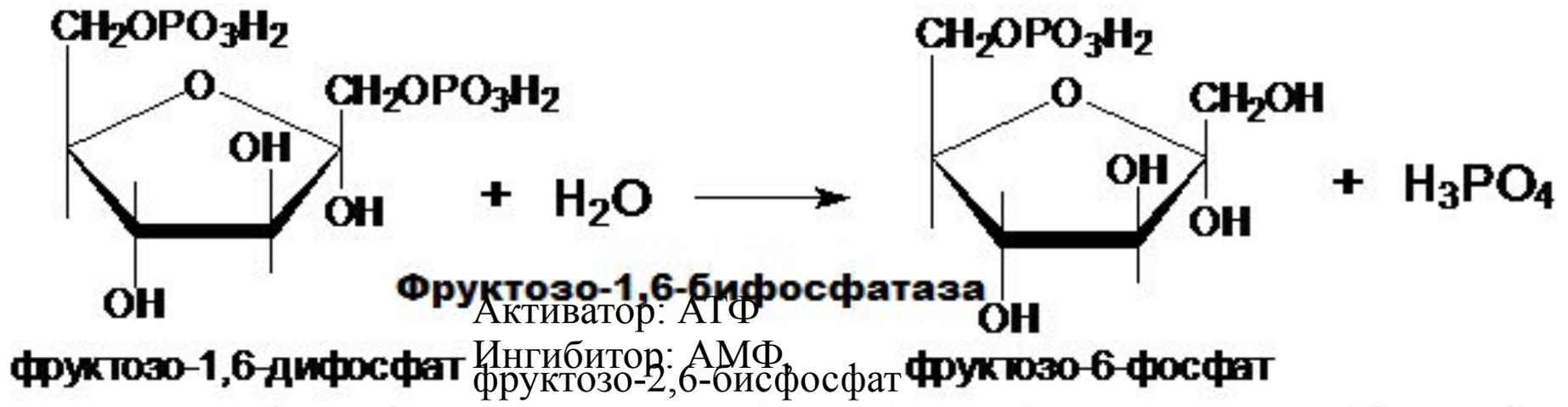
Активатор: **глюкагон**
Ингибитор: **инсулин**



Фосфоенолпируват

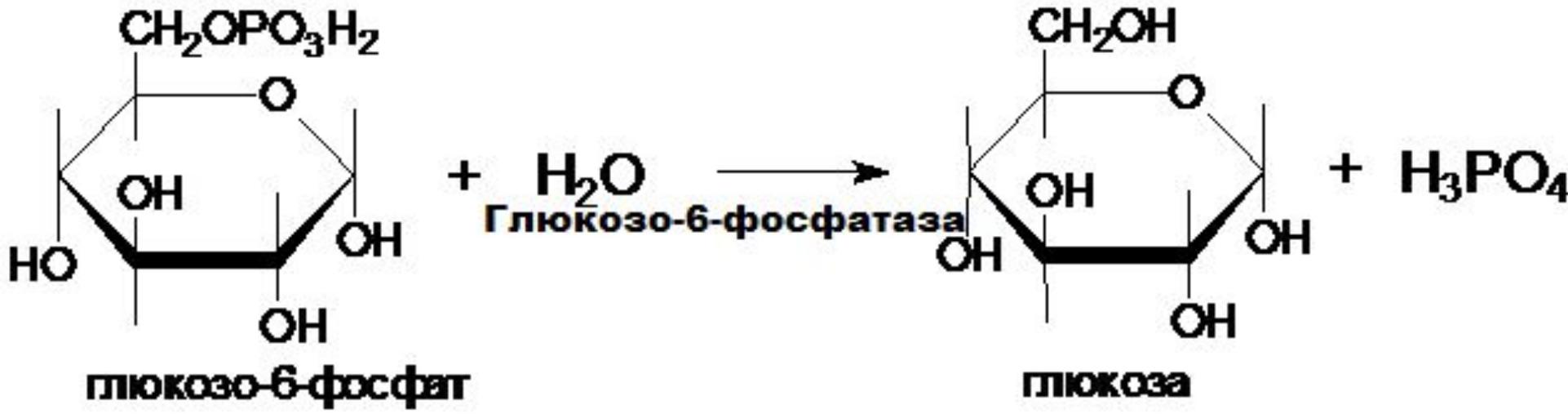
МЕХАНИЗМ ОБРАЩЕНИЯ 3 РЕАКЦИИ ГЛИКОЛИЗА

Превращение фруктозо-1,6-бифосфата во фруктозо-6-фосфат



МЕХАНИЗМ ОБРАЩЕНИЯ 1 РЕАКЦИИ ГЛИКОЛИЗА

Образование глюкозы из глюкозо-6-фосфат



ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ БАЛАНС ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА



Расходуются 6 моль АТФ на синтез 1 моль глюкозы из 2 моль

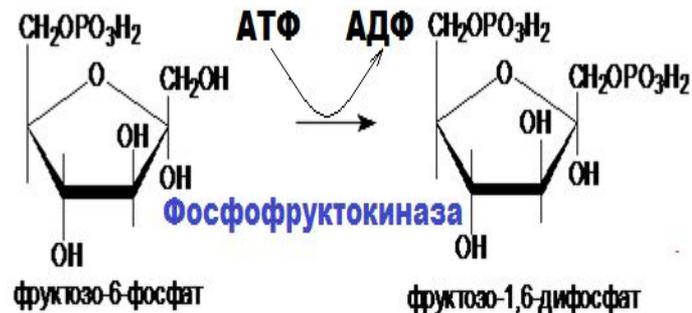
РЕГУЛЯЦИЯ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА

Уровнем метаболитов

- ацетил-КоА (аллостерический активатор пируваткарбоксилазы)
- АМФ (аллостерический ингибитор фруктозо-1,6-бифосфатазы)
- АТФ (аллостерический активатор фруктозо-1,6-бифосфатазы)
- фруктозо-2,6-бифосфат:
ингибитор глюконеогенеза
(- фруктозо-1,6-бифосфатазы),
активатор гликолиза
(+ фосфофруктокиназы)

ГЛИКОЛИЗ

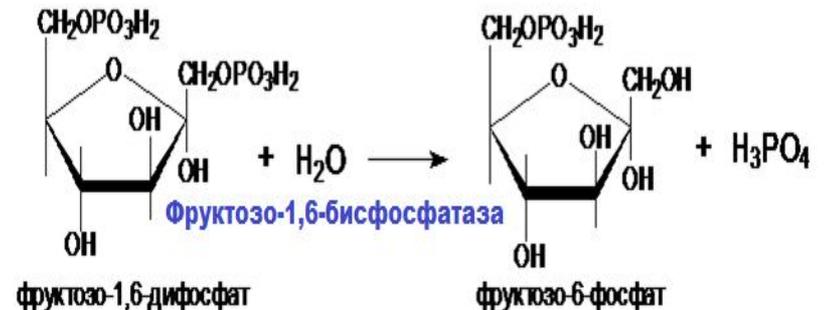
ЛИМИТИРУЮЩАЯ РЕАКЦИЯ



ИНГИБИТОРЫ	АКТИВАТОРЫ
АТФ	АДФ, АМФ
фруктозо-1,6 бисфосфат цитрат	фруктозо-2,6- бисфосфат

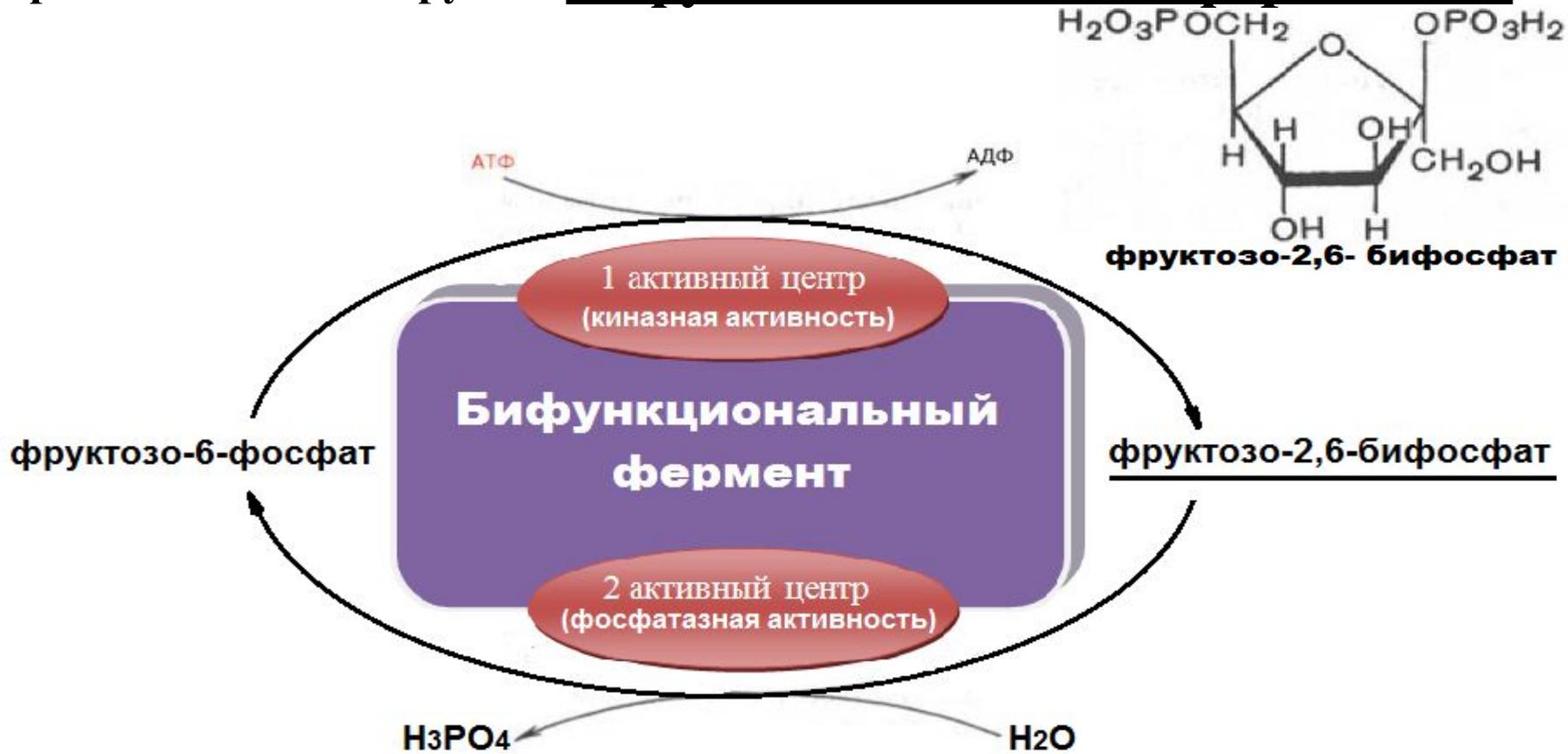
ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

ЛИМИТИРУЮЩАЯ РЕАКЦИЯ



ИНГИБИТОРЫ	АКТИВАТОРЫ
АМФ	АТФ
фруктозо-2,6- бисфосфат	

Образование фруктозо-2,6-бисфосфата из фруктозо-6-фосфата и его обратное превращение катализируется **бифункциональным ферментом**.



Киназную и фосфатазную реакции катализируют разные активные центры БИФ.

БИФ дефосфорилирован- проявляет киназную активность- способствует увеличению концентрации фруктозо-2,6-бисфосфата(усиливается гликолиз).
Если БИФ фосфорилирован- обладает фосфатазной активностью- концентрация фруктозо-2,6-бисфосфата будет уменьшаться (усиливаться глюконеогенез).

Бифункциональный фермент –
гормонозависимый фермент с разной
гормональной зависимостью каждого
активного центра.

- Активный центр с киназной активностью контролируется *инсулином*, активируя развитие *гликолиза*;
- Активный центр с фосфатазной активностью контролируется *глюкагоном*, активируя развитие *глюконеогенеза*

РЕГУЛЯЦИЯ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА

Гормональный контроль:

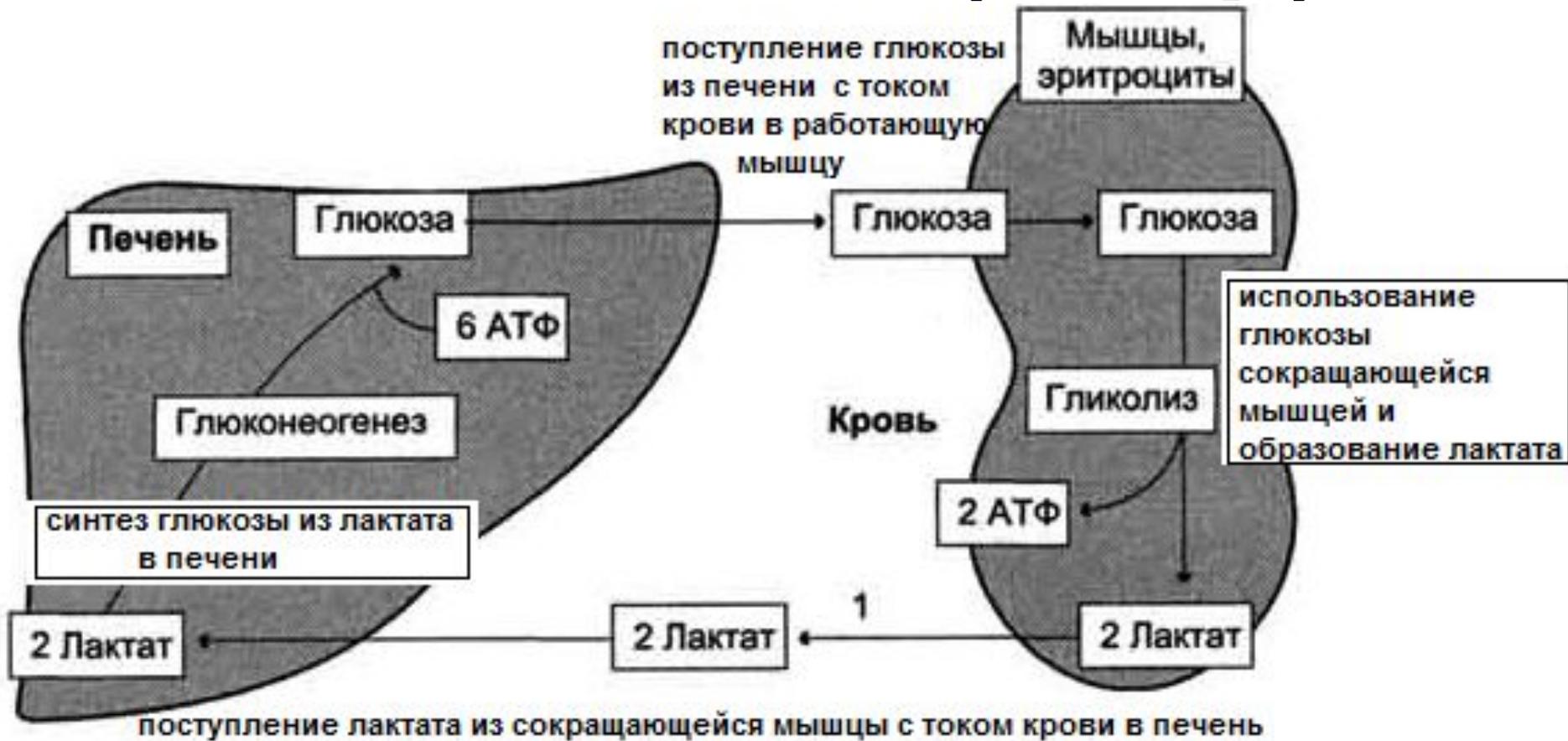
- активация глюконеогенеза: глюкагон, глюкокортикоиды (медленно)

- ингибирование глюконеогенеза: инсулин

Физиологическая роль глюконеогенеза

- 1. Для компенсации гипогликемии при голодании (чтобы компенсировать дефицит глюкозы для головного мозга)**
- 2. Для компенсации гипогликемии при физической нагрузке, которая сопровождается лактацидемией и гипогликемией**

Глюкозолактатный цикл (цикл Кори)



Функции цикла Кори :

- 1) обеспечивает утилизацию лактата с образованием глюкозы;
- 2) предотвращает накопление лактата и, как следствие этого, снижение рН (лактоацидоз).

Происхождение глюкозы крови

Углеводы пищи

Распад
гликогена

ГЛЮКОЗА

Глюконео-
генез

Использование глюкозы в организме

ГЛЮКОЗА

10-15%
используется на
синтез гликогена

55%
используется на
энергетические
потребности
организма

25-35%
преобразуется в
липиды

ГИПОГЛИКЕМИЯ

менее 3,3 мМ/л

НОРМОГЛИКЕМИЯ

взрослые	3,3- 5,5 мМ/л глюкозы в крови натощак
дети	3,33±1,66 мМ/л глюкозы в крови натощак

до 7,8 мМ/л после еды

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

более 5,5 мМ/л глюкозы
в крови натощак

более 7,8 мМ/л после еды



ПОНИЖАЕТ УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ (только один гормон)	ПОВЫШАЮТ УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ (несколько гормонов)
ИНСУЛИН	ГЛЮКАГОН АДРЕНАЛИН ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ ТИРОКСИН СОМАТОТРОПНЫЙ ГОРМОН

КАКИМ ОБРАЗОМ ИНСУЛИН СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ?

ИНСУЛИН АКТИВИРУЕТ ГЛИКОЛИЗ	Активируя киназную активность БИФ(дефосфорилируя БИФ через фосфопротеинфосфатазу), что приводит к ↑ концентрации фруктозо-2,6- бисфосфата- активатора лимитирующего фермента <u>гликолиза-фосфофруктокиназы</u>
ИНСУЛИН ТОРМОЗИТ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ	Активируя киназную активность БИФ(дефосфорилируя БИФ через фосфопротеинфосфатазу), что приводит к ↑ концентрации фруктозо-2,6- бисфосфата- ингибитора лимитирующего фермента <u>глюконеогенеза-фруктозо-1,6 бисфосфатазы</u>
ИНСУЛИН АКТИВИРУЕТ СИНТЕЗ ГЛИКОГЕНА	Активируя лимитирующий фермент <u>синтеза гликогена-гликогенсинтазу</u> , которая активна в дефосфорилированной форме (инсулин активирует фосфопротеинфосфатазу, которая отщепляет фосфат)
ИНСУЛИН ИНГИБИРУЕТ РАСПАД ГЛИКОГЕНА	Ингибируя лимитирующий фермент <u>распада гликогена-гликогенфосфорилазу</u> , которая неактивна в дефосфорилированной форме (инсулин активирует фосфопротеинфосфатазу, которая отщепляет фосфат)
ИНСУЛИН АКТИВИРУЕТ ПЕНТОЗОФОСФАТНЫЙ ПУТЬ	<u>Активация СИНТЕЗА ферментов пентозофосфатного пути</u> , в том числе- <u>глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы</u> (лимитирующего фермента пентозофосфатного пути)
ИНСУЛИН ПОВЫШАЕТ ПРОНИЦАЕМОСТЬ МЕМБРАН ДЛЯ ТРАНСПОРТА ГЛЮКОЗЫ ИЗ КРОВИ В ТКАНИ	ГЛЮТ-4 (который локализован в жировой и мышечной ткани)- инсулинзависимый. Встраивается в клеточную мембрану и транспортирует глюкозу в клетку, только если инсулин корректно взаимодействует со своим рецептором

Глюкагон повышает уровень глюкозы в крови за счет (мишень –печень):

1. Активация гликогенолиза (гликогенфосфорилаза);
2. Торможение синтеза гликогена за счет снижения активности гликогенсинтазы;
3. Усиление глюконеогенеза за счет активации фруктозо-1,6-бисфосфатазы(через БИФ фруктозо-2,6- бисфосфат);
4. Торможение гликолиза за счет ингибирования фосфофруктокиназы (через БИФ фруктозо-2,6- бисфосфат).

**Адреналин повышает уровень
глюкозы в крови за счет:**

1. Активации распада гликогена в печени;
2. Торможения синтеза гликогена за счет снижения активности гликогенсинтазы;
3. Понижения поглощения глюкозы клетками внепеченочных тканей;

Глюкокортикоиды и тироксин – гормоны с внутриклеточным механизмом действия. Их влияние за счет активации ДНК-зависимого синтеза ферментов.

Глюкокортикоиды активируют синтез ферментов глюконеогенеза;

Тироксин активирует синтез ферментов энергетического обмена, в том числе гликогенфосфорилазы.

Гормон роста

- Стимулирует распад жиров, снижая потребность в глюкозе (жирные кислоты — ингибиторы использования глюкозы клетками)
- Тормозит поглощение глюкозы тканями.

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

более 5,5 мм/л глюкозы
в крови натощак

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ

Алиментарная

Эмоциональная

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ

Нарушение функций эндокринных желез (надпочечников, гипофиза, щитовидной железы, в том числе – сахарный диабет)

травматические, токсические и механические раздражения ЦНС

тяжелые поражения печени

беременность

Диабет(diabetes mellitus)

(mellitus – мёд. 1674г, Уиллис – сладкая моча)

Основной симптом – гипергликемия

- Диабет I типа – абсолютный недостаток инсулина
- Диабет II типа – **снижение чувствительности тканей к действию инсулина (инсулинорезистентность)**

Клинические проявления

жажда, «волчий» аппетит, полиурия, сгущение крови, прогрессирование атеросклероза, грибковые инфекции.

ГЛЮКОЗУРИЯ

(появление
глюкозы в моче)

Почечная
(нарушение
реабсорбции глюкозы)

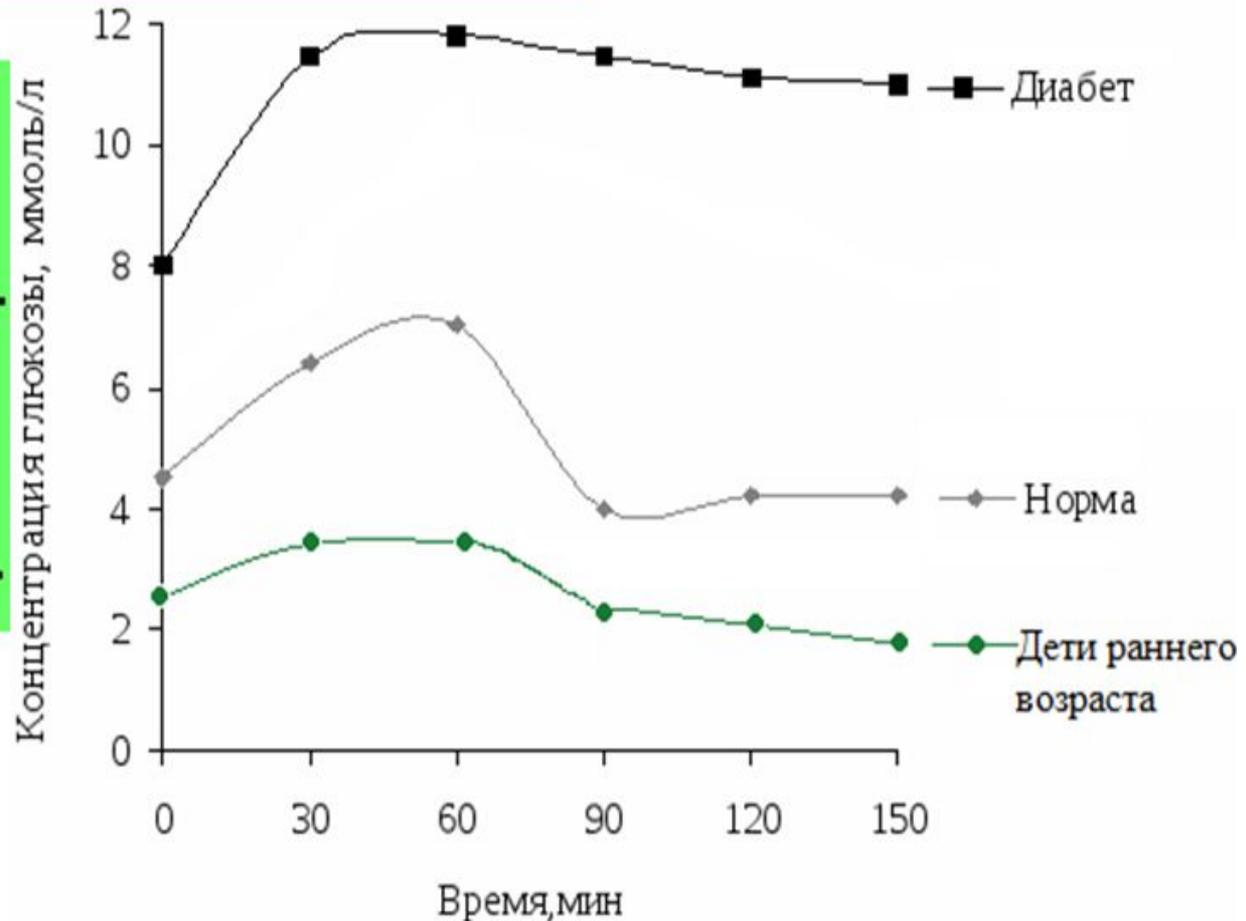
Внепочечная
(почечный порог 9-10
мм/л)

Толерантность к глюкозе - способность организма утилизировать поступающую глюкозу.

Толерантность к глюкозе определяют при проведении «сахарной нагрузки» или теста на толерантность к глюкозе). В основе данного исследования - ответная реакция инсулярного аппарата на поступление в организм глюкозы.

Проведение сахарной нагрузки

1. Определяют содержание глюкозы натощак.
2. Выпивается 1 стакан жидкости, содержащей 1г глюкозы/1 кг массы тела.
3. Определяют содержание глюкозы в крови каждые 30 мин на протяжении 2,5-3 час.



Лабораторная диагностика

- Гликозилированный Гемоглобин (HbA_{1c})-
мониторинг диетического контроля и лечения больных СД
для предотвращения кетоза и гипергликемии.

Контроль за снижением риска развития поздних осложнений
СД

ГИПОГЛИКЕМИЯ

менее 3,3 мМ/л

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ

Голодание

Тяжелая
физическая
нагрузка

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ

нарушение
функций
эндокринных
желез

патология печени

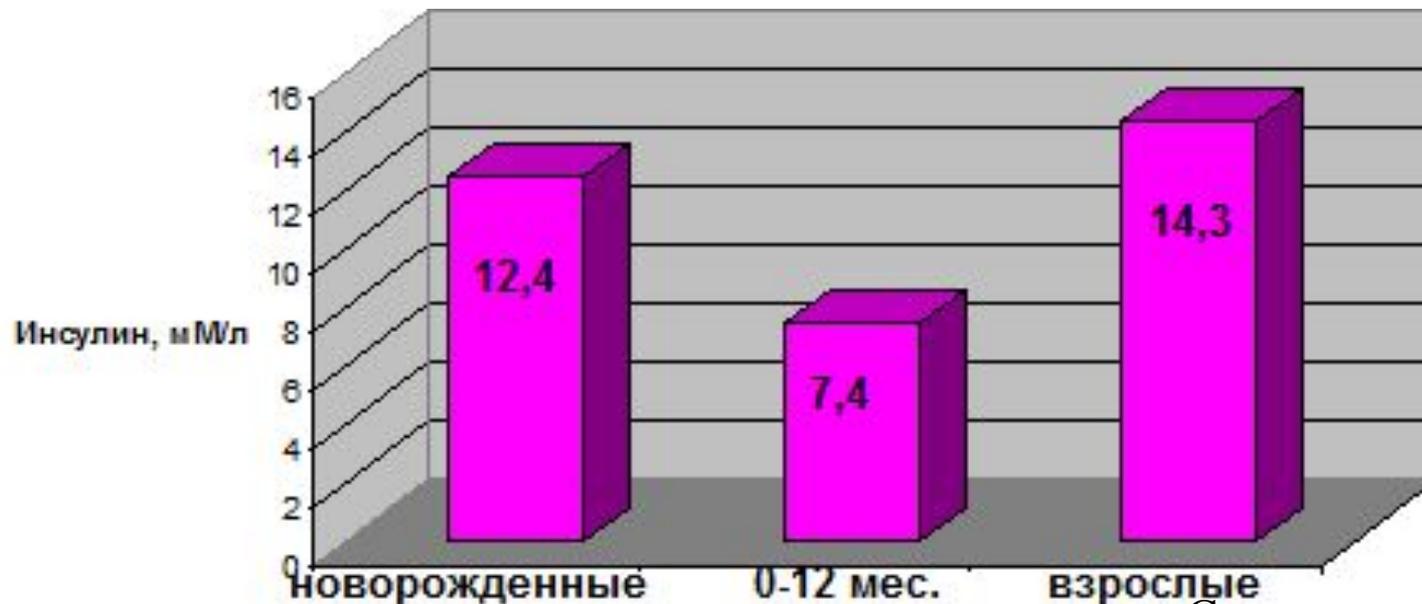
беременность,
лактация

избыточное
введение инсулина

Особенности глюконеогенеза у новорожденных

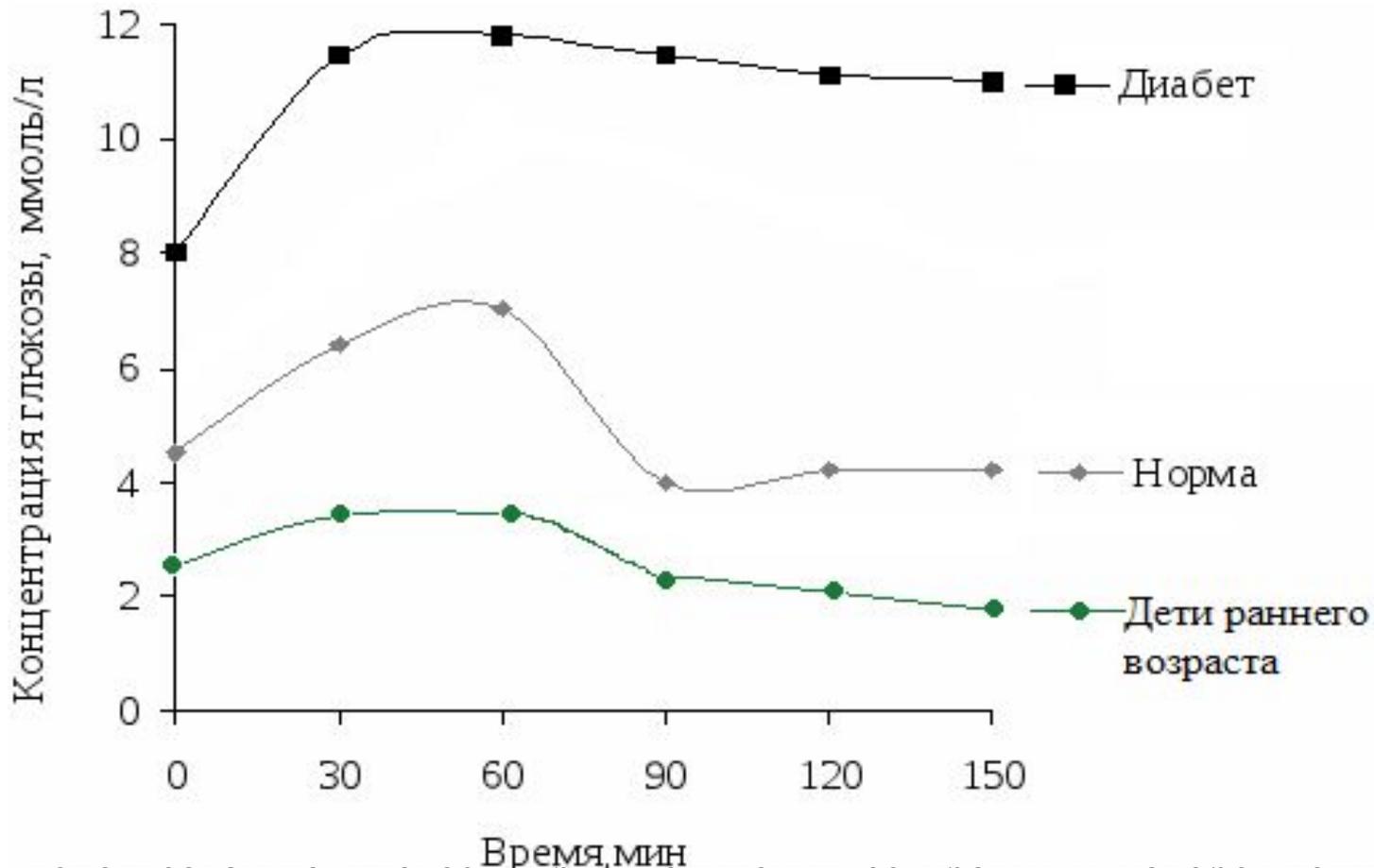
1) Процессы глюконеогенеза у детей раннего возраста протекают менее интенсивно

2) В регуляции углеводного обмена у новорожденных наибольшее значение имеют глюкагон, катехоламины, кортизол, соматотропный гормон, в меньшей степени инсулин, в противоположность взрослым, у которых ему принадлежит ведущая роль



3) Уровень инсулина у новорожденных ниже, чем у взрослых. Синтез инсулина достигает полного развития достигает после **6 лет жизни. У новорожденных детей снижена чувствительность тканей к инсулину.**

Особенности глюконеогенеза у новорожденных



4) Способность к использованию глюкозы при увеличении ее уровня у новорожденных ниже, чем у взрослых. Гликемические кривые у детей раннего возраста располагаются ниже, чем у взрослых.