

УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

ЛЕКЦИЯ - 3

ПЛАН ЛЕКЦИИ

- 1. Глюконеогенез. Ход процесса, биологическая роль.
- 2. Регуляция углеводного обмена.

ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ (ГНГ)

- **ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ - СИНТЕЗ ГЛЮКОЗЫ ИЗ НЕУГЛЕВОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**
- **СУБСТРАТЫ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА:**
 - пируват,
 - лактат,
 - глицерин,
 - аминокислоты
- **МЕСТО ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА:**
 - основное - печень,
 - менее интенсивно - почки, слизистая кишечника

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПУТИ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА

- **МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПУТИ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА - ЭТО МОДИФИКАЦИЯ ПУТЕЙ ГЛИКОЛИЗА И ЦИКЛА КРЕБСА**
- **ПРОСТОЕ ОБРАЩЕНИЕ РЕАКЦИИ ГЛИКОЛИЗА НЕВОЗМОЖНО. ЭТОМУ ПРЕПЯТСТВУЮТ НЕОБРАТИМЫЕ РЕАКЦИИ ГЛИКОЛИЗА:**
 - пируваткиназная (фосфоенолпируват → пируват)
 - фосфофруктокиназная (фр-6-ф → фр-1,6-дифосф)
 - гексокиназная (глюкоза → глюкозо-6-фосфат)

КЛЮЧЕВЫЕ ФЕРМЕНТЫ ГНГ

- НЕОБРАТИМЫЕ РЕАКЦИИ ГЛИКОЛИЗА ПРЕОДОЛЕВАЮТСЯ С УЧАСТИЕМ СПЕЦИФИЧЕСКИХ (КЛЮЧЕВЫХ) ФЕРМЕНТОВ:

1. ПИРУВАТКАРБОКСИЛАЗА

2. ФОСФОЕНОЛПИРУВАТКАРБОКСИКИНАЗА

3. ФРУКТОЗО-1,6-БИСФОСФАТАЗА

4. ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТАЗА

ХОД РЕАКЦИЙ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА

лактатдегидрогеназа

ПИРУВАТ ↔ ЛАКТАТ

+CO₂ + АТФ + БИОТИН ↓ пируваткарбоксилаза

- CO₂ + ГТФ ОКСАЛОАЦЕТАТ ↔ МАЛАТ

↓ фосфоенолпируваткарбоксикиназа

ФОСФОЕНОЛПИРУВАТ

↑ ↓ енолаза

ХОД РЕАКЦИЙ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА (продолжение)

2-ФОСФОГЛИЦЕРАТ

↑↓ фосфоглицеромутаза

3-ФОСФОГЛИЦЕРАТ

АТФ → ↑↓ фосфоглицераткиназа

1,3-ДИФОСФОГЛИЦЕРАТ

НАДН → ↑↓ ГлД-ф-дегидрогеназа

триозофосфатизомераза

ГЛИЦЕРАЛЬДЕГИД-3-Ф ↔ **ДИГИДРОКСИАЦЕТОНФОСФАТ**

↑↓ альдолаза

ХОД РЕАКЦИЙ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА (продолжение)

ФРУКТОЗО-1,6-БИФОСФАТ

↓ **фруктозо-1,6-бисфосфотаза**

ФРУКТОЗО-6-ФОСФАТ

↑↓ **гексозофосфатизомераза**

ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТ

↓ **глюкозо-6-фосфатаза**

ГЛЮКОЗА → КРОВЬ

ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

СУММАРНОЕ УРАВНЕНИЕ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА:



ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ из АМИНОКИСЛОТ

- В РЕЗУЛЬТАТЕ ПЕРЕАМИНИРОВАНИЯ и ТРАНСАМИНИРОВАНИЯ АМИНОКИСЛОТЫ ПРЕВРАЩАЮТСЯ в ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА и ЦИКЛА КРЕБСА:
- В ПИРУВАТ - триптофан, аланин, серин, гидроксипролин, цистеин, треонин, глицин
- В ГЛУТАМАТ → α -КЕТОГЛУТАРАТ- пролин, аргинин, глутамин, гистидин

ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ из АМИНОКИСЛОТ (продолжение)

- В СУКЦИНИЛ КоА - изолейцин, метионин, валин
- В ФУМАРАТ - тирозин, фенилаланин
- В ОКСАЛОАЦЕТАТ - аспарагин

ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ ИЗ ЛИПИДОВ

■ ГЛИЦЕРИН:

- 1. Глицерин + АТФ → глицерол-3-фосфат + АДФ**
глицеролкиназа
- 2. Глицерол-3-фосфат → дигидроксиацетонфосфат**
глицерол-3-фосфатдегидрогеназа
- 3. Дигидроксиацетонфосфат ↔ ГЛИЦЕРАЛЬДЕГИД-3-Ф**
триозофосфатизомераза
- 4. ГЛИЦЕРАЛЬДЕГИД-3-Ф → ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ**

ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ ИЗ ЛИПИДОВ (продолжение)

- **ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ → β -ОКИСЛЕНИЕ
ЖИРНЫХ КИСЛОТ → АЦЕТИЛ-КоА →
ИНТЕРМЕДИАТЫ ЦИКЛА КРЕБСА →
ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ**

РЕГУЛЯЦИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

- РЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ПОДДЕРЖАНИЕ ПОСТОЯННОГО УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ (3,3-5,5 ммоль/л):
 - Субстратная регуляция (молекулярный уровень регуляции),
 - Гормональная регуляция (системный уровень регуляции).

СУБСТРАТНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

НА СКОРОСТЬ ПРОТЕКАНИЯ РЕАКЦИИ ВЛИЯЕТ:

А. КОЛИЧЕСТВО РЕАГЕНТА (СУБСТРАТА),

Б. КАТАЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТА,

В. АБСОЛЮТНОЕ КОЛИЧЕСТВО ФЕРМЕНТА

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ:

1. РАВНОВЕСНЫЕ РЕАКЦИИ: $S \leftrightarrow P$

- Прямая и обратная реакции протекают с одинаковыми скоростями,**
- Регулируются поступлением субстрата и удалением продукта реакции**

СУБСТРАТНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ (продолжение)

↑тепло

2. НЕРАВНОВЕСНЫЕ РЕАКЦИИ: $S \rightarrow P$

- Протекают в одном направлении,
- Регулируются по принципу “прямой” и “обратной” связи при участии аллостерических регуляторов - “МЕТАБОЛИЧЕСКИХ СИГНАЛОВ” - соотношением в клетке:
 - АТФ/АМФ,
 - НАДН/НАД,
 - АЦЕТИЛ-КоА/КоА и другие.

ГЛЮКОЗО-ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ ЦИКЛ (цикл РЭНДЛА)

СУБСТРАТНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ В ОРГАНИЗМЕ:

ГЛЮКОЗА КРОВИ ↓ → ЛИПОЛИЗ ↑ → ЖИРНЫЕ
КИСЛОТЫ ↑ → АЦЕТИЛ-КоА, ЦИТРАТ ↑ →
ФОСФОФРУКТОКИНАЗА ↓ → ГЛЮКОЗО-6-
ФОСФАТ ↑ → ГЕКСОКИНАЗА ↓ → ГЛИКОЛИЗ ↓ →
ГЛЮКОЗА КРОВИ ↑

ГЛЮКОЗО-ЛАКТАТНЫЙ ЦИКЛ (цикл КОРИ)

МЕЖОРГАННЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ЦИКЛ:

ПЕЧЕНЬ | **КРОВЬ** | **МЫШЦЫ**

глюкоза → **глюкоза** → **глюкоза**

↑
пируват

↓
пируват

↑
лактат

← **лактат** ←

↓
лактат

ГЛЮКОЗО-АЛАНИНОВЫЙ ЦИКЛ



ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

МЕХАНИЗМЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ:

А. КОНТРОЛЬ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТА

- ковалентная модификация фермента путем фосфорилирования/дефосфорилирования реализует действие гормонов через

внутриклеточные механизмы:

1. Аденилатциклазный (посредник цАМФ),
2. Кальций-кальмодулиновый (посредник Ca^{2+})
3. Фосфолипазный механизм (посредники - инозитол-3-фосфат и диацилглицерид)

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ (продолжение)

**Б. КОНТРОЛЬ КОЛИЧЕСТВА ФЕРМЕНТА
ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ГОРМОНАМИ ЧЕРЕЗ
КОНТРОЛЬ СИНТЕЗА ФЕРМЕНТОВ:**

- ВЛИЯНИЕМ НА ИНДУКЦИЮ ИЛИ РЕПРЕССИЮ
СИНТЕЗА м-РНК,**
- ВЛИЯНИЕМ НА СТАДИИ ТРАНСЛЯЦИИ
СИНТЕЗА БЕЛКА НА УРОВНЕ РИБОСОМ**

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ (продолжение)

РЕГУЛЯЦИЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

УТИЛИЗАЦИЯ

БИОСИНТЕЗ

снижение глюкозы

повышение глюкозы

**быстрая
регуляция**

инсулин

адреналин,
глюкагон

**медленная
регуляция**

инсулин

Глюкокорти-
коиды

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА

МЕХАНИЗМ БЫСТРОЙ РЕГУЛЯЦИИ:

- Взаимодействие с рецептором на цитоплазматической мембране
- Активация фосфолипазы C,
- Гидролиз фосфатидинозитола с образованием:
 - диацилглицерина и
 - инозитолфосфатгликана

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА (продолжение)

- **диацилглицерин: переносит глюкозу через плазматическую мембрану в клетку (снижает ее уровень в крови)**
- **инозитолфосфатгликан: активирует фосфодиэстеразу → расщепляет цАМФ → ингибируется протеинкиназа → блокируется фосфорилирование ферментов → активируется ГЛИКОГЕНСИНТАЗА, ингибируется глюконеогенез и липолиз → активируется утилизация глюкозы клеткой → уровень глюкозы в крови снижается**

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА (продолжение)

МЕХАНИЗМ МЕДЛЕННОЙ РЕГУЛЯЦИИ:

- **ИНСУЛИН + рецептор → ИНТЕРНАЛИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСА В КЛЕТКУ → связывается с ядерными рецепторами → ИНДУЦИРУЕТ СИНТЕЗ мРНК → активирует синтез ферментов гликолиза и цикла Кребса: малатдегидрогеназы, глицеральдегид-3-ф-дегидрогеназы, глюкокиназы, пируваткиназы → активируется утилизация глюкозы клеткой**

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

- 1. Первичное нарушение всасывания глюкозы и галактозы,**
- 2. Врожденная недостаточность лактазы,**
- 3. Недостаточность сахаразы-изомальтазы,**
- 4. Непереносимость лактозы,**
- 5. Наследственная непереносимость фруктозы,**
- 6. Недостаточность фруктозо-1,6-ф-альдолазы,**
- 7. Эссенциальная фруктозурия,**
- 8. Галактоземия.**

ГАЛАКТОЗЕМИЯ

МЕТАБОЛИЗМ ГАЛАКТОЗЫ В НОРМЕ:

1. Галактоза + АТФ → галактозо-1-ф + АДФ

галактокиназа

2. галактозо-1-ф + УДФ-глюкоза → глюкозо-1-ф+УДФ-галактоза

гексозо-1-ф-уридилилтрансфераза

3. УДФ-галактоза → УДФ-глюкоза

галактозо-УДФ-эпимераза

ГАЛАКТОЗЕМИЯ

- Дефицит галактокиназы (1-я реакция):
накапливается в крови галактоза, что ведет к:
 - ухудшению зрения, умственная отсталость,
 - в моче - галактоза, дульцит
- Дефицит гексозо-1-ф-уридилитрансферазы
- накапливается в крови галактозо-1-ф, дульцит
 - развивается катаракта, желтуха, диарея, гипотрофия

ИСКЛЮЧИТЬ ГАЛАКТОЗУ ИЗ ПИЩИ