



ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ОБМІНУ РЕЧОВИН В ОРГАНІЗМІ ТВАРИН

План

1. Асиміляція та дисиміляція
2. Глюконеогенез як біохімічне перетворення
3. Реакції глюконеогенезу
4. Енергетический баланс глюконеогенезу з пірувата
5. Цикл Кюрі
6. Регуляція та патологія вуглеводного обміну

1. Асиміляція та дисиміляція

Біохімічні перетворення різних речовин в організмі взаємопов'язані. Порушення обміну однієї групи речовин, як правило, веде за собою зміну обміну речовин організму в цілому. Відомо, що обмін речовин складається з двох процесів: асиміляції та дисиміляції. У молодого організму процеси асиміляції переважають над процесами дисиміляції. У дорослих тварин між процесами асиміляції та дисиміляції встановлюється динамічна рівновага. У старіючих і хворих тварин розпад переважає над їх синтезом.

Реакції обміну речовин, що відбувається в організмі, характеризується високим ступенем узгодженості. Вони становлять впорядковану і цілісну систему, яка склалася в результаті тривалої еволюції живого світу, закріпилась генетично і передається по спадковості від покоління до покоління. Обмін речовин є закономірним порядком перетворень речовин і енергії в організмі, органах, тканинах, клітині.

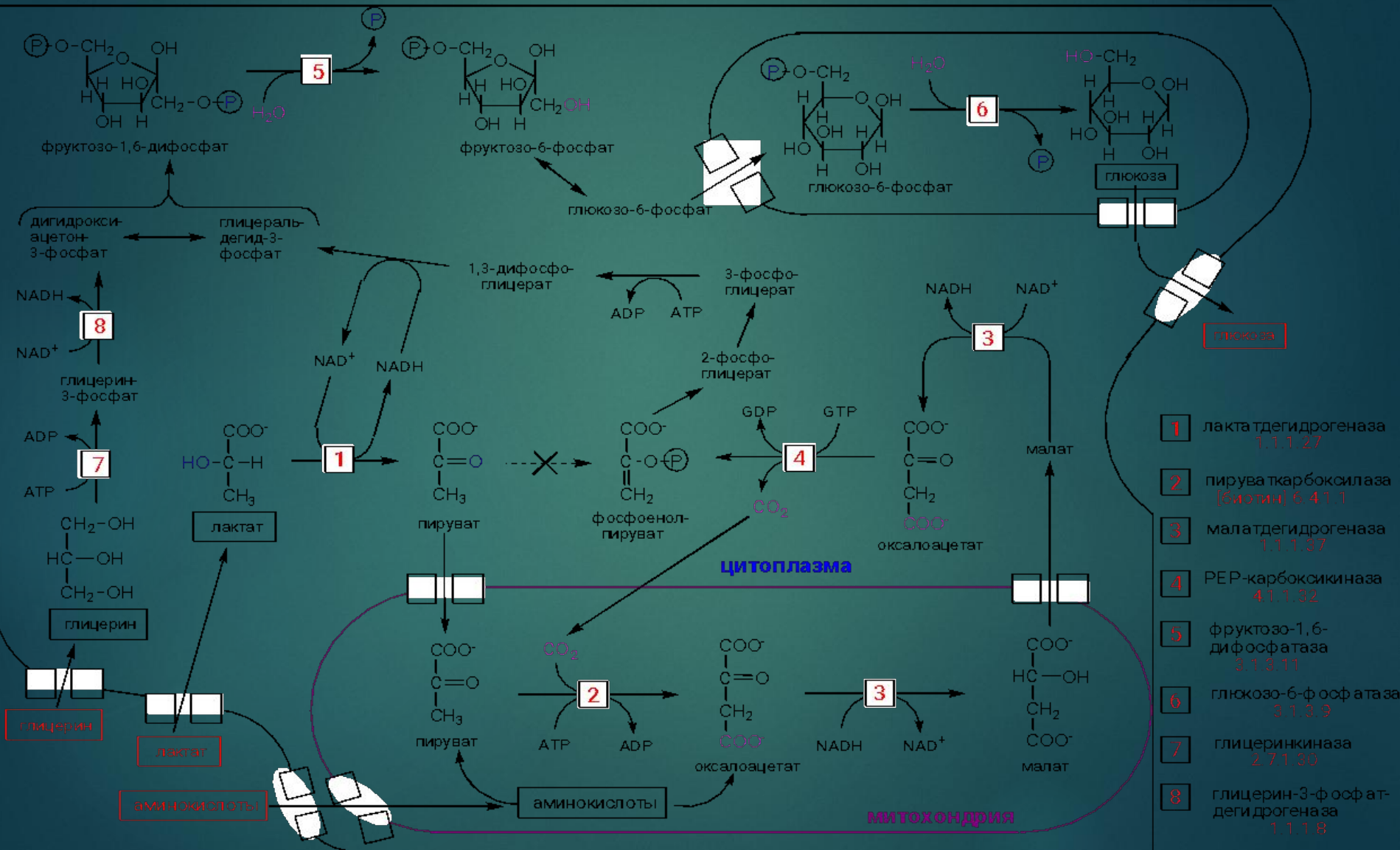
Взаємозв'язок і взаємообумовленість реакцій обміну речовин координуються ЦНС і залозами внутрішньої секреції, утворюючи струнку систему нейрогуморальної регуляції.

Регуляція в клітині здійснюється за допомогою ферментів, гормонів, цАМФ, медіаторів збудження, спільних продуктів біохімічних реакцій. Кожна ферментативна реакція – це ланка відповідного метаболічного шляху, а всі метаболічні шляхи в сукупності складають обмін речовин. Біохімічні реакції взаємопов'язані і відбуваються в певному порядку і послідовності.

Однією з таких реакцій є глюконеогенез.

Глюконеогенез

Глюконеогенез



- 1** лактатдегидрогеназа
1.1.1.27
- 2** пируват карбоксилаза
[Биотин] 6.4.1.1
- 3** малаатдегидрогеназа
1.1.1.37
- 4** PEP-карбоксикиназа
4.1.1.32
- 5** фруктозо-1,6-дифосфатаза
3.1.3.11
- 6** глюкозо-6-фосфатаза
3.1.3.9
- 7** глицеринкиназа
2.7.1.30
- 8** глицерин-3-фосфатдегидрогеназа
1.1.1.8

2. Глюконеогенез як біохімічне перетворення

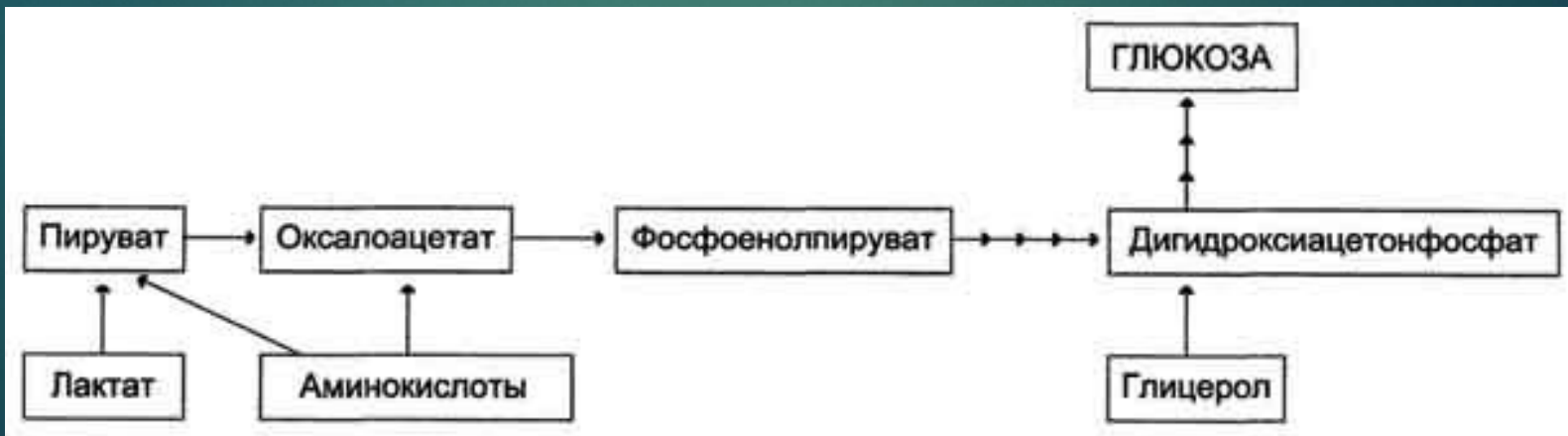
Деякі тканини, наприклад мозок, потребують постійного надходження глюкози. Коли надходження вуглеводів у складі їжі недостатньо, вміст глюкози в крові деякий час підтримується в межах норми за рахунок розщеплення глікогену в печінці. Однак запаси глікогену в печінці невеликі. Вони значно зменшуються до 6-10 год голодування і практично повністю вичерпуються після добового голодування. У цьому випадку в печінці починається синтез глюкози *de novo* - глюконеогенез.

Глюконеогенез - процес синтезу глюкози з речовин неуглеводної природи.

Його основною функцією є підтримання рівня глюкози в крові в період тривалого голодування та інтенсивних фізичних навантажень. Процес протікає в основному в печінці і менш інтенсивно в кірковій речовині нирок, а також у слизовій оболонці кишечника. Ці тканини можуть забезпечувати синтез 80-100 г глюкози на добу. На частку мозку при голодуванні припадає більша частина потреби організму в глюкозі. Це пояснюється тим, що клітини мозку не здатні, на відміну від інших тканин, забезпечувати потреби в енергії за рахунок окислення жирних кислот.

Крім мозку, в глюкозі потребують тканини і клітини, в яких аеробний шлях розпаду неможливий або обмежений, наприклад еритроцити (вони позбавлені мітохондрій), клітини сітківки, мозкового шару наднирників та ін

Первинні субстрати глюконеогенезу - лактат, амінокислоти і гліцерин. Включення цих субстратів в глюконеогенез залежить від фізіологічного стану організму.

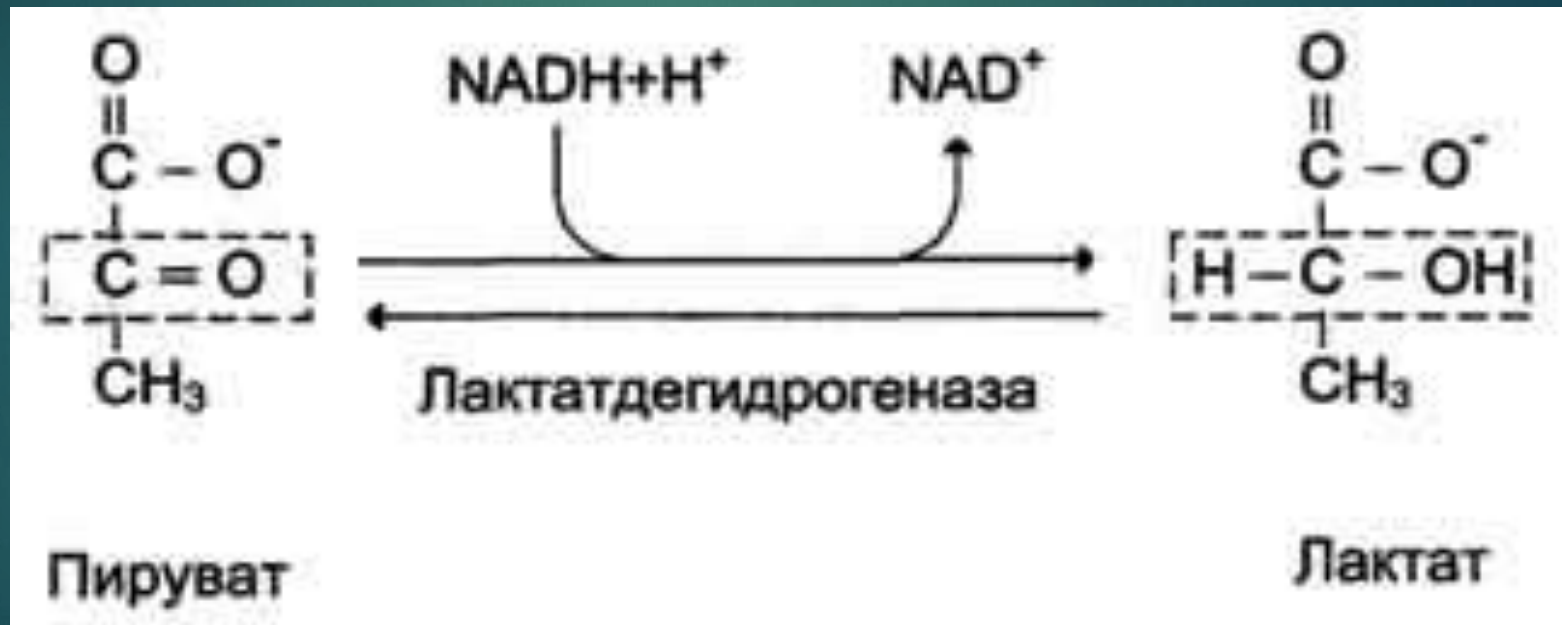


(Білковий обмін)

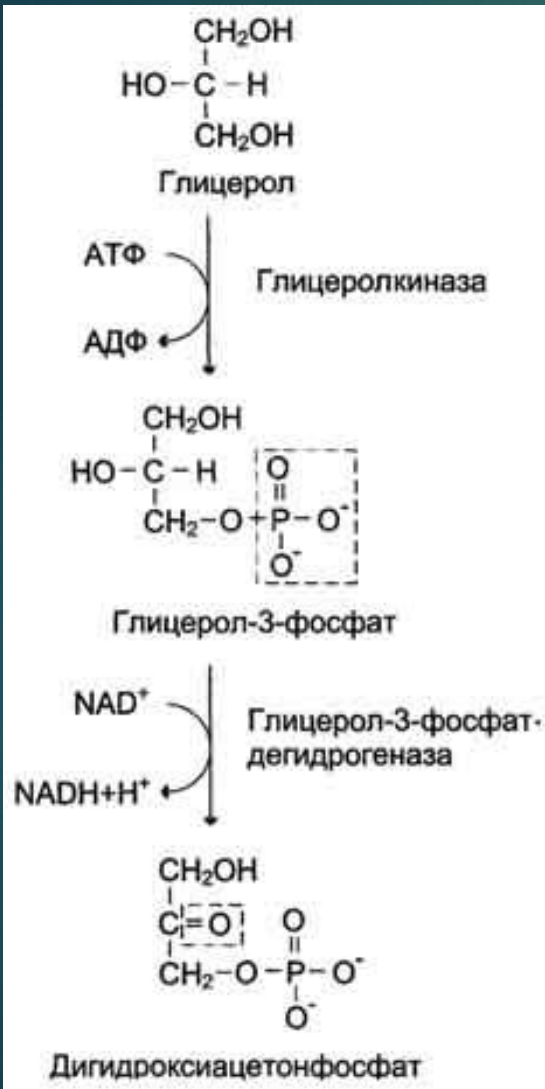
(Ліпідний обмін)

3. Реакції гліколізу

Лактат - продукт анаеробного гліколізу. Він утворюється при будь-яких станах організму в еритроцитах і працюючих м'язах. Таким чином, лактат використовується в гліколізі постійно. Піруват под дією ферменту лактадегідрогеназа $\text{NADH} + \text{H}^+ + \text{NAD}^+$ перетворюється у лактат.



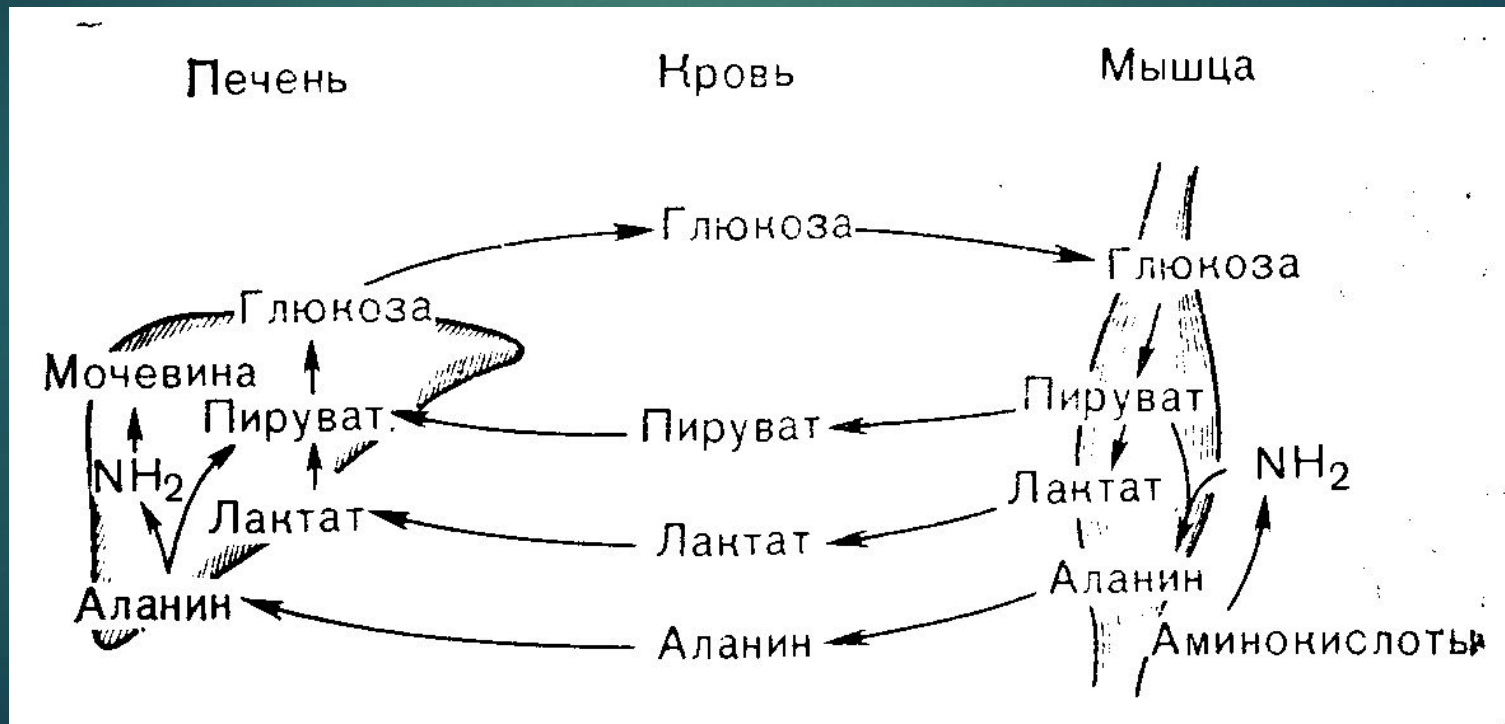
Гліцерол - вивільняється при гідролізі жирів в жировій тканині в період голодування або при тривалому фізичному навантаженні.



Гліцерол під дією гліцеролкінази за участю АТФ->АДФ перетворюється у гліцерол-3-фосфат, який перетворюється під дією гліцерол-3-фосфатдегідрогеназа НАД+ НАДН+ у дегідроксиацетон-3-фосфат.

(Анаеробний розпад вуглеводів)

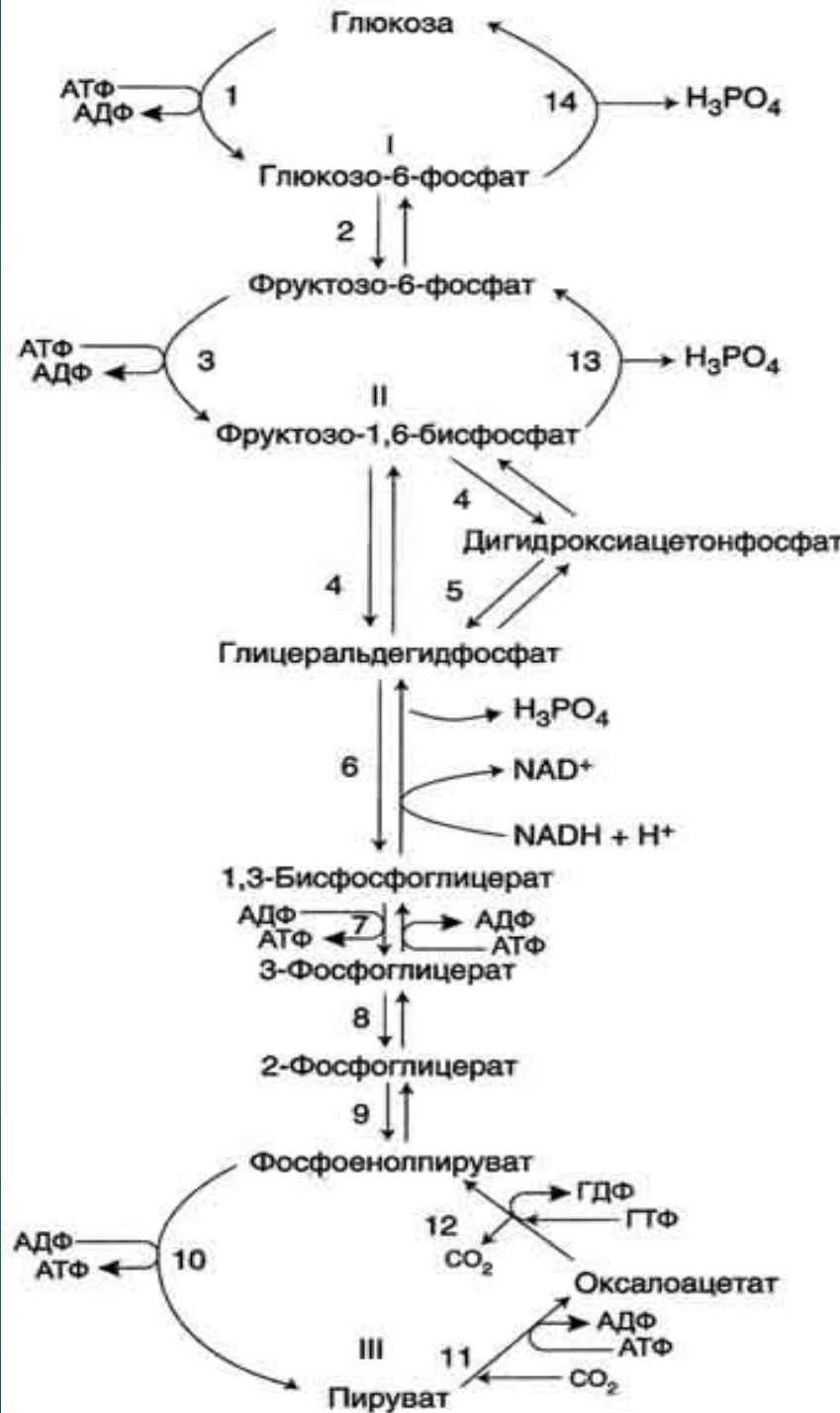
Амінокислоти - утворюються в результаті розпаду м'язових білків і включаються до глюконеогенезу при тривалому голодуванні або тривалій м'язовій роботі. Частина пірувату в м'язах піддається амініруванню з утворенням аланіну. Утворені з глюкози лактат і аланін в печінці знову перетворюються на глюкозу.



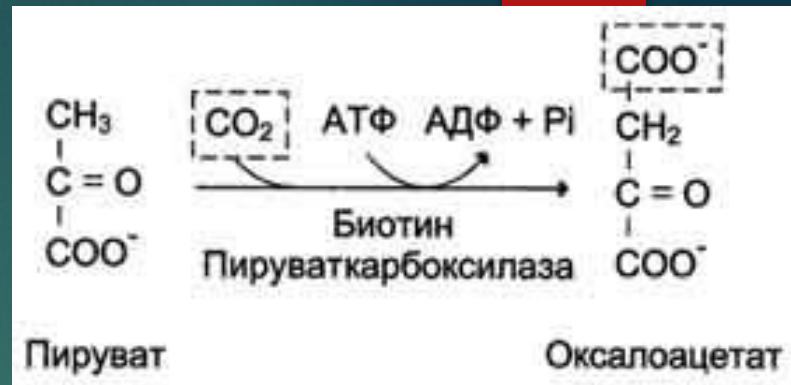
Більшість реакцій **глюконеогенезу** протікає за рахунок **оборотних реакцій гліколізу** (реакції 9, 8, 7, 6, 5, 4, 2) і каталізується тими ж ферментами.

Проте 3 реакції **гліколізу** термодинамічно незворотні. На цих стадіях реакції глюконеогенезу протікають іншими шляхами. Необхідно відзначити, що гліколіз протікає в цитозолі, а частина реакцій глюконеогенезу відбувається в мітохондріях.

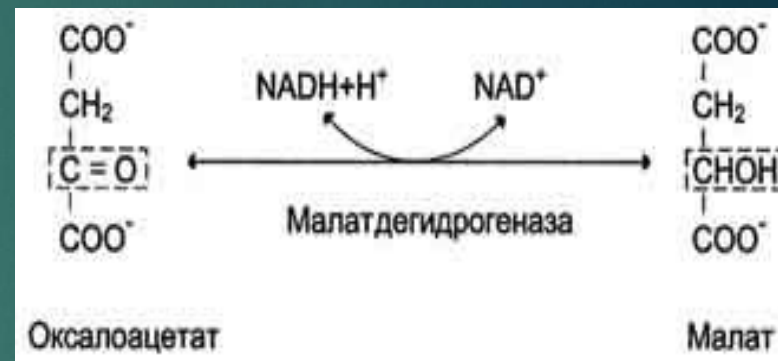
Розглянемо більш детально ті реакції глюконеогенезу, які відрізняються від реакцій гліколізу і відбуваються в глюконеогенезі з використанням інших ферментів. Розглянемо процес синтезу глюкози з **пірувату**.



Утворення фосфоенолпірувату з пірувату відбувається в ході двох реакцій, перша з яких протікає в мітохондріях. Піруват транспортується в матрикс мітохондрій і там карбоксилується з утворенням оксалоацетата. Піруваткарбоксилаза, що каталізує дану реакцію, - мітохондріальний фермент. Реакція протікає з використанням АТФ.



Подальші перетворення оксалоацетата протікають в цитозолі. Отже, на цьому етапі повинна існувати система транспорту оксалоацетата через мітохондріальну мембрану, яка для нього непроникна. Оксалоацетат в мітохондріальному матриксі відновлюється з утворенням малата за участю NADH (зворотна реакція цитратного циклу). Утворився малат потім проходить через мітохондріальну мембрану за допомогою спеціальних переносників.



У цитозолі малат знову перетворюється на оксалоацетат в ході реакції окислення з участю коферменту NAD⁺. Обидві реакції: відновлення оксалоацетата і окислення малага каталізують малатдегідрогеназа, але в першому випадку це мітохондріальний фермент, а в другому - цитозольний. Утворений в цитозолі з малата оксалоацетат потім перетворюється на фосфоенолпіруват в ході реакції, що каталізується фосфоенолпіруваткарбоксихіназою - ГТФ-залежним ферментом. Назва ферменту дано по зворотній реакції.

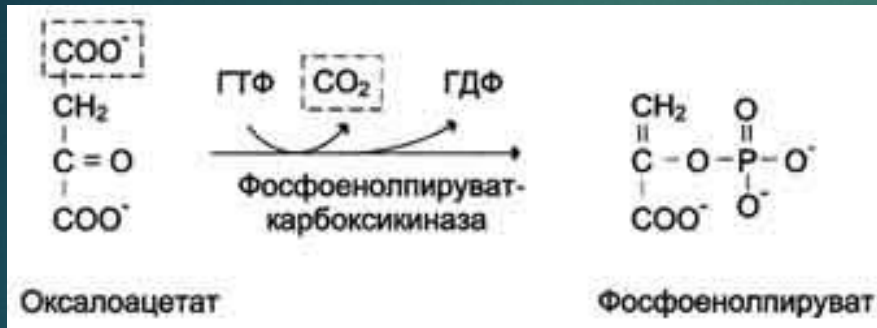
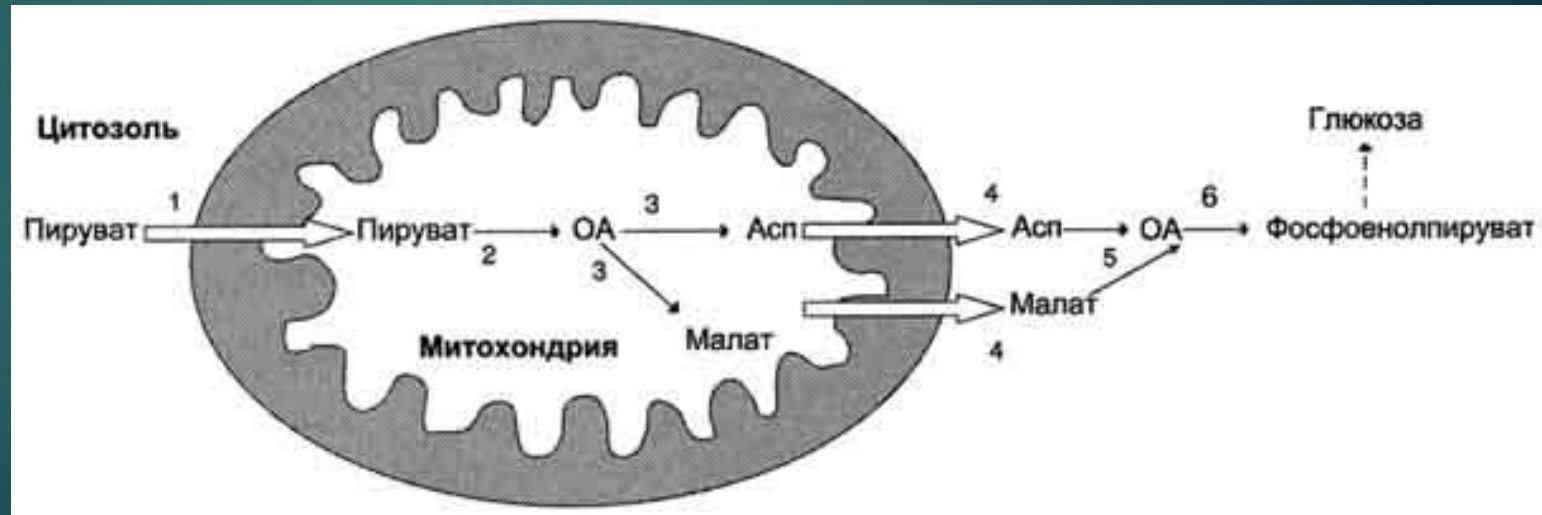
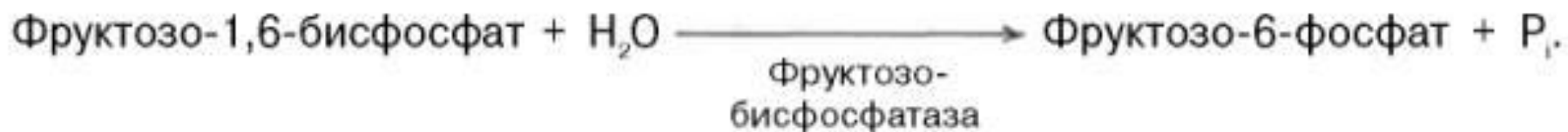


Схема всіх реакцій, що протікають на першому необоротній стадії гліколізу.



Перетворення фруктозо-1,6-біофосфат у фруктозо-6-фосфат. Фосфо-енолпіруват, що утворився з пірувату, в результаті ряду оборотних реакцій гліколізу перетворюється у фруктозо-1,6-бісфосфат. Далі слід фосфотруктокізна реакція, яка необоротна. Глюконеогенез йде в обхід цієї ендергонічних реакцій. Перетворення фруктозо-1,6-біо-фосфату у фруктозо-6-фосфат каталізується специфічною фосфатазою:



Утворення глюкози з глюкозо-6-фосфату. У подальшій оборотній стадії біосинтезу глюкози фруктозо-6-фосфат перетворюється в глюкозо-6-фосфат. Останній може дифосфорильованний (тобто реакція йде в обхід гексокіназну реакції) під впливом ферменту глюкозо-6-фосфатази:



4. Енергетический баланс глюконеогенезу з пірувата

У ході цього процесу витрачаються 6 моль АТФ на синтез 1 моль глюкози з 2 моль пірувата. Чотири моль АТФ витрачаються на стадії синтезу фосфоенолпірувата з оксалоацетата і ще 2 моль АТФ на стадіях утворення 1,3-біфосфогліцерата з 3-фосфогліцерата.

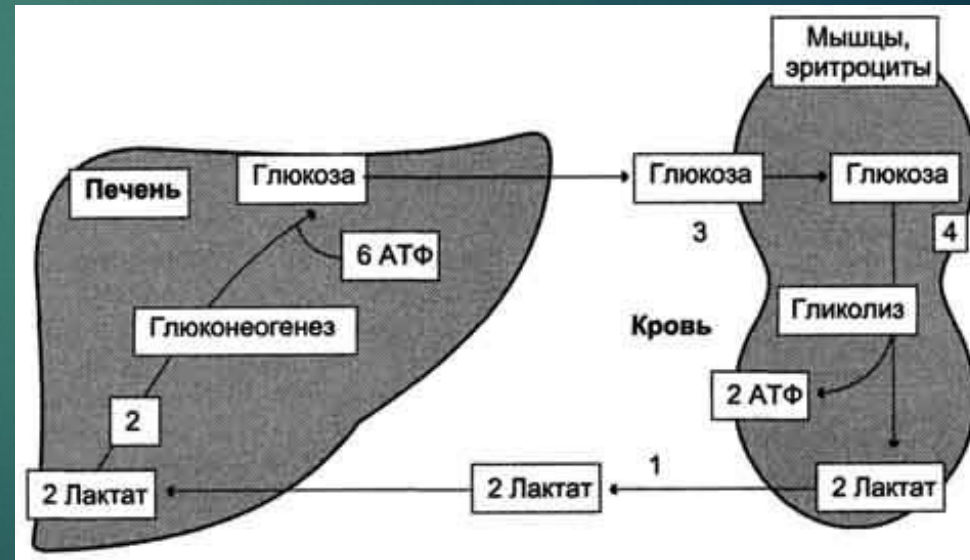
Сумарний результат глюконеогенезу з пірувату виражається наступним рівнянням:



5. Цикл Корі

Лактат, що утворився в інтенсивно працюючих м'язах або в клітинах з переважаючим анаеробним способом катаболізму глюкози, надходить у кров, а потім у печінку. У печінці ставлення $NADH/NAD^+$ нижче, ніж у м'язах, що скорочуються, тому лактатдегідрогеназна реакція протікає в зворотному напрямку, тобто в бік утворення пірувату з лактату. Далі піруват включається в глюконеогенез, а глюкоза, що утворилась, надходить у кров і поглинається скелетними м'язами. Цю послідовність подій називають "глюкозо-лактатним циклом", або "циклом Корі".

Цикл Корі виконує 2 найважливіші функції: 1 - забезпечує утилізацію лактату; 2 - запобігає накопиченню лактату і небезпечному зниженню рН (лактоацидоз). Частина пірувату, утвореного із лактату, окислюється печінкою до CO_2 і H_2O . Енергія окислення може використовуватися для синтезу АТФ, необхідного для реакцій глюконеогенезу.



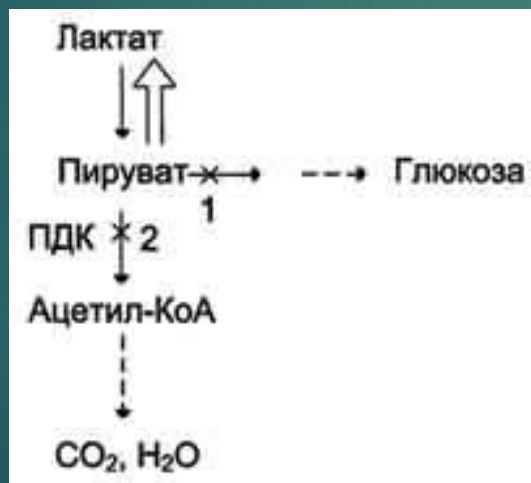
6. Регуляція та патологія вуглеводного обміну

Лактоацидоз. Термін "ацидоз" позначає збільшення кислотності середовища організму (зниження рН) до значень , що виходять за межі норми . При ацидозі або збільшується продукція протонів , або відбувається зниження їх екскреції (в деяких випадках і те і інше) . Метаболічний ацидоз виникає при збільшенні концентрації проміжних продуктів обміну (кислотного характеру) внаслідок збільшення їх синтезу або зменшення швидкості розпаду або виведення . При порушенні кислотно- основного стану організму швидко включаються буферні системи компенсації (через 10-15 хв). Легенева компенсація забезпечує стабілізацію співвідношення $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$, яка в нормі відповідає 1:20 , а при ацидозі зменшується. Легенева компенсація досягається збільшенням обсягу вентиляції і, отже , прискоренням виведення CO_2 з організму. Однак основну роль у компенсації ацидозу грають ниркові механізми з участю аміачного буфера. Однією з причин метаболічного ацидозу може бути накопичення молочної кислоти. У нормі лактат у печінці перетворюється назад в глюкозу шляхом глюконеогенезу або окислюється. Крім печінки , іншим споживачем лактату служать нирки і серцевий м'яз , де лактат може окислюватися до CO_2 і H_2O і використовуватися як джерело енергії, особливо при фізичній роботі .

Рівень лактату в крові - результат рівноваги між процесами його утворення та утилізації . Короткочасний компенсований лактоацидоз зустрічається досить часто навіть у здорових тварин при інтенсивній м'язовій роботі . У нетренованих тварин лактоацидоз при фізичній роботі виникає як наслідок відносній нестачі кисню в м'язах і розвивається досить швидко. Компенсація здійснюється шляхом гіпервентиляції .

При некомпенсованому лактоацидозі вміст лактату в крові збільшується. При цьому рН крові може становити 7,25 і менше

Підвищення вмісту лактату в крові може бути наслідком порушення метаболізму пірувату.



1 - порушення використання пірувату в глюконеогенезі;

2 - порушення окислення пірувату.

Так , при гіпоксії, що виникає внаслідок порушення постачання тканин киснем або кров'ю , зменшується активність піруватдегідрогеназного комплексу і знижується окислювальне декарбоксилювання пірувату. У цих умовах рівновага реакції піруват \leftrightarrow лактат зрушено в бік утворення лактату . Крім того , при гіпоксії зменшується синтез АТФ, що отже, веде до зниження швидкості глюконеогенезу-іншого шляху утилізації лактату. Підвищення концентрації лактату і зниження внутрішньоклітинного рН негативно впливають на активність всіх ферментів, у тому числі і піруваткарбоксилази, катализирующей початкову реакцію глюконеогенезу. Виникненню лактоацидозу також сприяють порушення глюконеогенезу при печінковій недостатності різного походження. Крім того, лактоацидоз може супроводжуватися гіповітамінозом В1, так як похідне цього вітаміну(тіаміндифосфат)виконує коферментную функцію у складі ГДК при окислювальному декарбоксилюванні пірувату .

Отже, причинами накопичення молочної кислоти і розвитку лактоацидозу можуть бути:

- активація анаеробного гліколізу внаслідок тканинної гіпоксії різного походження;
- ураження печінки (токсичні дистрофії, цироз та ін);
- порушення використання лактату внаслідок спадкових дефектів ферментів глюконеогенезу, недостатності глюкозо-6 - фосфатази;
- порушення роботи ГДК внаслідок дефектів ферментів або гіповітамінозів;
- застосування ряду лікарських препаратів, наприклад бігуанідів (блокатори глюконеогенезу, використовувані при лікуванні цукрового діабету).