



ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

Авторы: А. Е. Медведев

ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ, универсальный ферментативный процесс синтеза глюкозы из неуглеводных предшественников, обнаруженный у всех организмов. У высших животных протекает в осн. в печени и в значительно меньшей степени в корковом слое почек. Исходным продуктом, из которого в ходе Г. образуется глюкоза, является пировиноградная кислота (ионная форма – пируват). Последовательность превращений в Г. противоположна [гликолизу](#), в ходе которого глюкоза превращается в пируват; поэтому эти два процесса включают ряд общих этапов, в которых участвуют одни и те же ферменты. Однако из-за трёх необратимых реакций гликолиза (1, 3, 10) «в обход их» протекают др. реакции, свойственные только Г., вследствие чего этот процесс нельзя считать простым обращением гликолиза.

У млекопитающих Г. начинается с реакции карбоксилирования пирувата в митохондриях (при участии фермента пируваткарбоксилазы), приводящей к образованию щавелевоуксусной кислоты (ионная форма – оксалоацетат) с потреблением энергии одной молекулы аденозинтрифосфата (АТФ):

Пируват+СО₂+АТФ→Оксалоацетат+АДФ+Ф_н, где АДФ – аденозиндифосфат, Ф_н – неорганич. фосфат.

Для последующего транспорта из митохондрий в цитозоль, где протекают последующие реакции Г., оксалоацетат восстанавливается под действием малатдегидрогеназы в яблочную кислоту (ионизированная форма – малат).

Последняя поступает в цитозоль, где под действием цитозольной малатдегидрогеназы происходит её обратное превращение в щавелевоуксусную кислоту, которая при участии фосфоенолпируваткарбоксикиназы и за счёт второй высокоэнергетич. фосфатной связи молекулы гуанозинтрифосфата (ГТФ) превращается в фосфоенолпируват:



Путь глюконеогенеза. Отличны от гликолиза реакции этого пути показаны красными стрелками. Зелёным цветом указаны этапы, на которых в глюконеогенез включаются лактат, глицерин и некоторые аминокислоты....

Оксалоацетат + ГТФ \rightarrow фосфоенолпируват + CO_2 + ГДФ + P_n , где ГДФ – гуанозиндифосфат.

Далее две молекулы фосфоенолпирувата в 5 обратимых реакциях гликолиза превращаются во фруктозо-1,6-дифосфат, который, в свою очередь, при участии фруктозо-1,6-дифосфатазы превращается во фруктозо-6-фосфат. Последний изомеризуется в глюкозо-6-фосфат, из которого под действием глюкозо-6-фосфатазы образуется глюкоза. На синтез 1 молекулы глюкозы из пирувата затрачивается энергия, аккумулированная в 4 молекулах АТФ и 2 молекулах ГТФ.

Помимо пирувата, важнейшими предшественниками глюкозы служат молочная

кислота (ионизированная форма – лактат), которая образуется в больших количествах в мышцах при физич. работе и переносится с током крови в печень (см. [Кори цикл](#)), метаболиты [трикарбоновых кислот цикла](#), некоторые аминокислоты. В ходе разл. метаболич. реакций эти соединения сначала превращаются в пируват или оксалоацетат, которые затем включаются в Г. Глицерин, образующийся при гидролизе жиров, превращается в дигидроксиацетон-фосфат. В отличие от животных, у растений и микроорганизмов субстратом Г. может служить ацетил-КоА (см. [Кофермент А](#)), который образуется при β -окислении жирных кислот и поступает в [глиоксилатный цикл](#), в ходе которого происходит превращение жирных кислот в углеводы.

Ферменты Г., пируваткарбоксилаза и фруктозо-1,6-дифосфатаза, катализирующие обходные реакции гликолиза, являются объектами сложной регуляции.

Пируваткарбоксилазу аллостерически активирует ацетил-КоА, а действие фруктозо-1,6-дифосфатазы ингибируют фруктозо-2,6-дифосфат и аденозинмонофосфат (АМФ). Глюкагон через систему внутриклеточной сигнализации, включающую образование циклического 3',5'-аденозинмонофосфата (цАМФ) и активацию фермента протеинкиназы, вызывает фосфорилирование фосфофруктокиназы-2. Это приводит к снижению образования фруктозо-2,6-дифосфата – главного аллостерического регулятора гликолиза и Г. – и увеличению скорости последнего. Т. о., гормоны и внутриклеточные метаболиты осуществляют разнонаправленную регуляцию активности ферментов гликолиза и глюконеогенеза.

Г. играет важную роль в поддержании необходимого для работы мозга нормального уровня глюкозы в крови, который в условиях голодания всецело определяется Г. При сахарном диабете Г. вносит большой вклад в развитие гипергликемии, поэтому ингибиторы Г. (преим. фруктозо-1,6-дифосфатаза) стали использоваться в качестве средств медикаментозной терапии этого заболевания.