

ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

GLUCONEOGENESIS. BIOLOGICAL SIGNIFICANCE AT PATHOLOGICAL CONDITIONS

M. Krasnova

Summary. Gluconeogenesis is a complex of metabolic processes aimed at maintaining normal glucose levels during intense exercise or starvation. The regulation of gluconeogenesis depends on the amount of substrate, redox status, hormone concentration and transcription of genes encoding gluconeogenic enzymes. Unregulated gluconeogenesis is an important factor in the pathogenesis of stress hyperglycemia. The last one is the most important problem of emergency medicine.

Keywords: Gluconeogenesis, regulation, pathological condition, enzymes of gluconeogenesis, stress hyperglycemia.

Краснова Мария Геннадьевна

*М.н.с., Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова, Москва
krasnova.m.g.0605@gmail.com*

Аннотация. Глюконеогенез представляет собой сложный метаболический процесс, направленный на поддержание нормального уровня глюкозы при интенсивных нагрузках или голодании. Регуляция глюконеогенеза зависит от количества субстрата, окислительно-восстановительного статуса, концентрации гормонов и транскрипции генов, кодирующих глюконеогенные ферменты. Нерегулируемый глюконеогенез является важным фактором в патогенезе стрессовой гипергликемии — одной из наиболее актуальных проблем неотложной медицины.

Ключевые слова: Глюконеогенез, регуляция, патологическое состояние, глюконеогенные ферменты, стрессовая гипергликемия.

Глюконеогенез — это процесс, отвечающий за синтез глюкозы из не гексозных предшественников, таких как: глицерин, лактат, пируват и глюкогенные аминокислоты. Реакции глюконеогенеза представляют собой реакции гликолиза, протекающие в обратном направлении (Рис. 1). Исключение составляют три необратимых реакции гликолиза, для которых в глюконеогенезе используются четыре уникальных фермента: пируваткарбоксилаза, фосфоенолпируваткарбоксиаза, фруктозо-1,6-бисфосфатаза, глюкозо-6-фосфатаза. Поскольку эти ферменты присутствуют не во всех типах клеток, глюконеогенез может происходить только в определенных тканях. У человека синтез глюкозы происходит в печени и почках. Продукция глюкозы в печени составляет 90% всей производимой глюкозы [9] и является суммацией потоков от глюконеогенеза, синтеза и распада гликогена, гликолиза и других путей.

Регуляция глюконеогенеза происходит на метаболическом и эндокринном уровнях. При липолизе в белой жировой ткани образуются неэтерифицированные жирные кислоты и глицерин, которые могут стимулировать глюконеогенез. В результате β -окисления неэтерифицированных жирных кислот в митохондриях образуется ацетил-КоА, который аллостерически активирует пируваткарбоксилазу, катализирующую превращение пирувата в глюконеогенный субстрат оксалоацетат [4]. Глицерин может фосфорилироваться и превращаться в глюконеогенный предшественник дигидроксиацетонфосфат. Этот процесс ингибируется метформином, неконкурентным ингибитором митохондриальной глице-

рол-3-фосфатдегидрогеназы, что приводит к снижению глюконеогенеза из глицерина. Кроме того, возникающее в результате ингибирования глицерол-3-фосфатдегидрогеназы изменение окислительно-восстановительного статуса (NADP/NADPH) ингибирует лактатдегидрогеназу, ограничивая выработку пирувата и, следовательно, глюконеогенез из лактата.

Эндокринная регуляция глюконеогенеза происходит в основном за счет изменения уровня циркулирующего глюкагона. Увеличение концентрации глюкагона в плазме крови приводит к повышению синтеза глюкозы в печени. Колебания уровня инсулина, катехоламинов, гормона роста и кортизола также играют важную роль. Связывание глюкагона с рецептором увеличивает внутриклеточную концентрацию цАМФ и активирует протеинкиназу А (PKA), с последующим фосфорилированием ряда регуляторных ферментов. Активация 6-фосфофрукто-2-киназы/фруктозо-2,6-бисфосфатазы приводит к повышению концентрации фруктозо-6-фосфата и снижению уровня фруктозо-2,6-бисфосфата, что подавляет гликолиз и стимулирует глюконеогенез. Фосфорилирование пируваткиназы печеночного типа также приводит к увеличению концентрации фруктозо-2,6-бисфосфата и ингибированию реакций гликолиза. Увеличение концентрации цАМФ активирует транскрипционный фактор CREB и транскрипцию генов, кодирующих глюконеогенные цитозольные ферменты фосфоенолпируваткарбоксикиназу (PCK1) и глюкозо-6-фосфатазу. Этот процесс протекает более длительно по сравнению с метаболической регуляцией и обеспечивает долго-

срочную адаптацию клеток к изменению концентрации глюкозы.

Инсулинзависимая регуляция глюконеогенеза в основном опосредована медленными транскрипционными механизмами. Связывание инсулина с рецептором активирует протеинкиназу В (Akt), которая катализирует фосфорилирование транскрипционного фактора FOXO1. Конститутивно активный FOXO1 активирует экспрессию глюкозо-6-фосфатазы и фосфоенолпируваткарбоксикиназы и, тем самым, повышает продукцию глюкозы гепатоцитами. Фосфорилированный FOXO1 экспортируется из ядра с последующей инактивацией и деградацией.

Физиологическая роль глюконеогенеза в развитии стресс-гипергликемии

Ярким примером нарушения гомеостаза глюкозы в организме является гипергликемия критических состояний — одна из наиболее актуальных проблем неотложной медицины. У пациентов, находящихся в критическом состоянии, синдром стресс-гипергликемии возникает более чем в 90% случаях [1]. Нарушение механизмов прямой и обратной связи между гормонами и цитокинами [5] приводит к избыточной выработке глюкозы в печени и инсулинорезистентности. Считается, что нерегулируемый глюконеогенез является наиболее важным фактором в патогенезе стрессовой гипергликемии.

Активация процессов глюконеогенеза обусловлена увеличением концентрации глюкагона, адреналина, кортизола [10] и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) [3]. Ингибирование пострецепторной передачи сигнала инсулина под действием цитокинов и уменьшение транслокации транспортера глюкозы-4 (GLUT-4) в плазматическую мембрану приводят к развитию инсулинорезистентности в тканях, чувствительных к инсулину, таких как печень, мышцы и жировая ткань. Тяжесть стресс-индуцированной гипергликемии пропорциональна увеличению концентрации сывороточных цитокинов и развитию инсулинорезистентности. Кроме того, гипергликемия усугубляет реакцию цитокинов, воспаления и окислительного стресса, создавая порочный круг и провоцируя дальнейшее увеличение концентрации глюкозы в крови [7]. Снижение потребления глюкозы клетками усиливает катаболические процессы и липолиз. Повышение содержания свободных жирных кислот угнетает пируватдегидрогеназный комплекс, подавляет гликолиз, стимулирует глюконеогенез [4], а также увеличивает резистентность тканей к инсулину. Липотоксичность, так же как и глюкотоксичность, усугубляет проявления системного воспаления и вносит вклад в развитие стрессовой гипергликемии.

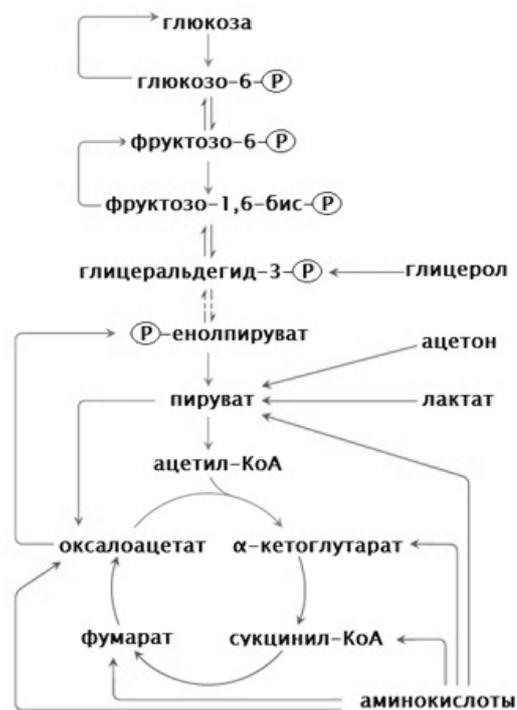


Рис. 1 Общая схема процесса глюконеогенеза.

В ходе клинических исследований получены доказательства связи стресс-гипергликемии с увеличением количества летальных исходов, ухудшением результатов лечения основного заболевания и увеличением длительности пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии [8][2][6].

Существует и иная точка зрения, согласно которой стресс-гипергликемия рассматривается как адаптивный иммуно-нейрогуморальный ответ на физиологический стресс. Доказано, что при термическом повреждении и сепсисе увеличивается экспрессия мРНК GLUT-1 в мозге и макрофагах [11]. Предполагают, что подавление GLUT-4 вместе с увеличением экспрессии GLUT-1 может играть роль в перераспределении глюкозы от периферических тканей к клеткам иммунной и нервной систем. Несмотря на то, что глюкоза проникает в клетки через GLUT благодаря облегченной диффузии, поддержание концентрационного градиента глюкозы между кровью и тканями особенно актуально для клеток в условиях сниженного кровотока (вследствие ишемии или сепсиса). Стресс-гипергликемия приводит к установлению нового баланса глюкозы, что обеспечивает более высокий диффузионный градиент глюкозы и поддержание жизнедеятельности клеток. Экспериментальные данные свидетельствуют о положительном влиянии гипергликемии в модели инфаркта миокарда. Гипергликемия повышала выживаемость кардиомиоцитов, уменьшала их апоптоз и размер зоны инфаркта и улучшала систо-

лическую функцию сердца. По-видимому, протективное или патологическое действие гипергликемии на клетки и ткани организма зависит от ее длительности и тяжести.

Заключение

Поддержание гомеостаза глюкозы в организме имеет большое значение для правильной работы тканей и органов. Глюконеогенез обеспечивает нормализацию концентрации глюкозы в крови при низком содержании углеводов в пище, голодании или длительной физиче-

ской работе, предотвращая развитие гипогликемии. Нерегулируемый глюконеогенез занимает центральное место в патогенезе не только гипергликемии критических состояний, но и вносит свой вклад в развитие сахарного диабета 2 типа [1]. Растущее количество литературы свидетельствует о роли глюконеогенеза в метаболической пластичности опухолевых клеток при адаптации к нехватке питательных веществ в микроокружении [12]. Таким образом, многогранная регуляция глюконеогенеза, а также наличие сложных путей обратной связи, обеспечивает широкий выбор мишеней для фармакологической коррекции этих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клыпа Т.В., Орехова М.С., Забросаева Л.И. Гипергликемия критических состояний // Сахарный диабет. — 2015. — Т. 18. — №. 33–41.
2. Никонов В.В., Курсов С.В., Нудьга А.Н. Стрессиндуцированная гипергликемия: возможные пути коррекции // Медицина неотложных состояний. — 2016. — №. 1 (72). — С. 53–56.
3. Blumberg D., Hochwald S., Burt M., Donner D., Brennan M. Tumor necrosis factor alpha stimulates gluconeogenesis from alanine in vivo // Journal of surgical oncology. — 1995. — V. 59. — №. 4. — P. 220–225.
4. Boden G., Chen X., Capulong E., Mozzoli M. Effects of free fatty acids on gluconeogenesis and autoregulation of glucose production in type 2 diabetes // Diabetes. — 2001. — V. 50. — №. 4. — P. 810–816.
5. Chrousos G.P. The hypothalamic–pituitary–adrenal axis and immune-mediated inflammation // New England Journal of Medicine. — 1995. — V. 332. — №. 20. — P. 1351–1363.
6. Dossett L. A. Cao H., Mowery N. T., Dortch M. J., Morris, J.M., May, A. K. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit // The American Surgeon. — 2008. — V. 74. — №. 8. — P. 679–685.
7. Dungan K.M., Braithwaite S. S., Preiser J. C. Stress hyperglycaemia // The Lancet. — 2009. — V. 373. — №. 9677. — P. 1798–1807.
8. Egi M., Bellomo R., Stachowski E., French C. J., Hart, G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients // Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists. — 2006. — V. 105. — №. 2. — P. 244–252.
9. Ekberg K., Landau B. R., Wajngot A., et al. Contributions by kidney and liver to glucose production in the postabsorptive state and after 60 h of fasting // Diabetes. — 1999. — V. 48. — №. 2. — P. 292–298.
10. Fujiwara T., Cherrington A. D., Neal D. N., McGuinness O. P. Role of cortisol in the metabolic response to stress hormone infusion in the conscious dog // Metabolism. — 1996. — V. 45. — №. 5. — P. 571–578.
11. Gamelli R.L., Liu H., He L. K., Hofmann, C.A. Alterations of glucose transporter mRNA and protein levels in brain following thermal injury and sepsis in mice // Shock. — 1994. — V. 1. — №. 6. — P. 395–400.
12. Grasmann G. Smolle E., Olschewski H., Leithner K. Gluconeogenesis in cancer cells—Repurposing of a starvation-induced metabolic pathway? // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer. — 2019. — V. 1872. — №. 1. — P. 24–

© Краснова Мария Геннадьевна (krasnova.m.g.0605@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»