

GLUCONEOGENESI

GLUCONEOGENESI

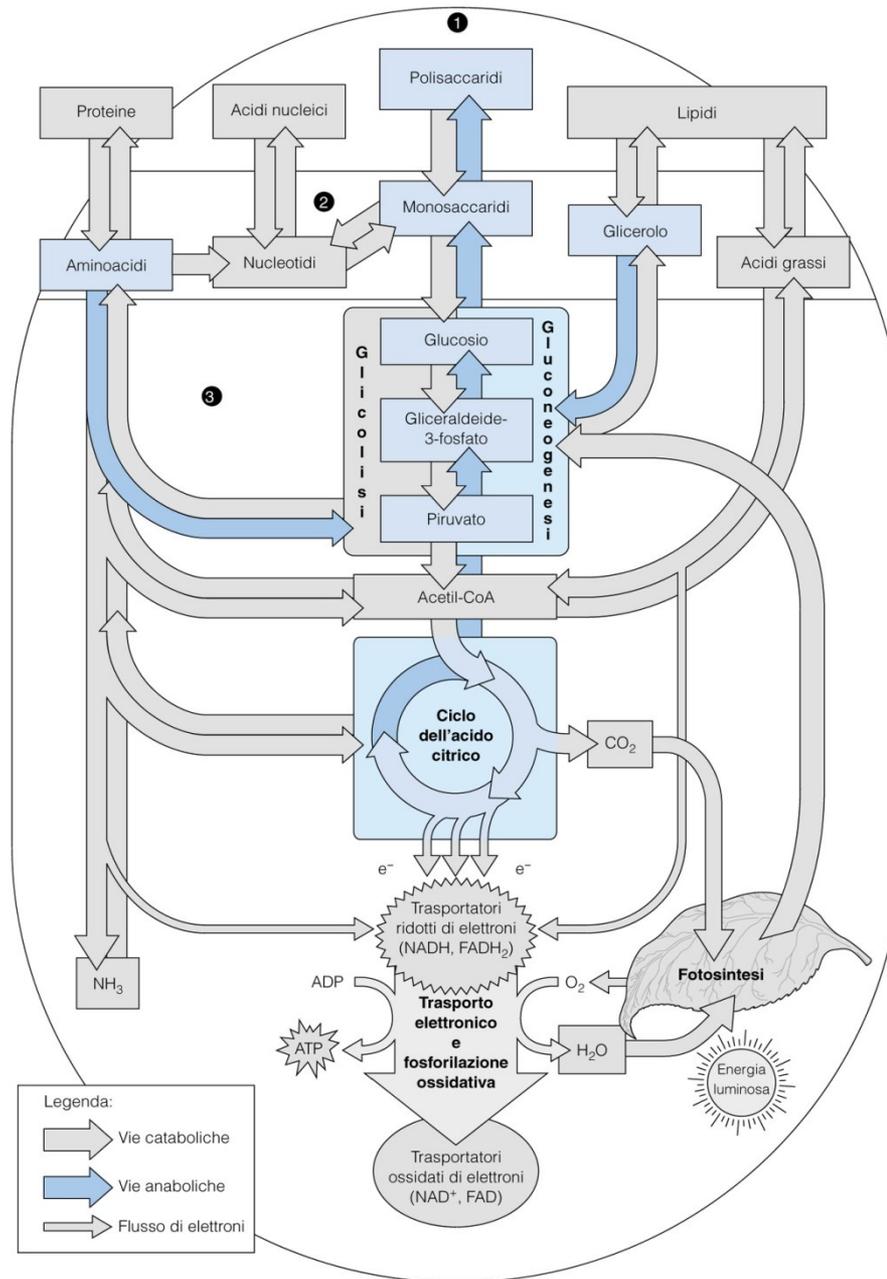
Sintesi di glucosio a partire da precursori non carboidrati. Quando il fegato ha esaurito le riserve di glicogeno e quando le fonti alimentari di glucosio non sono disponibili.

Fegato (in minor misura nel rene)

Precursori: lattato, piruvato, glicerolo, molti amminoacidi, intermedi del ciclo di Krebs.

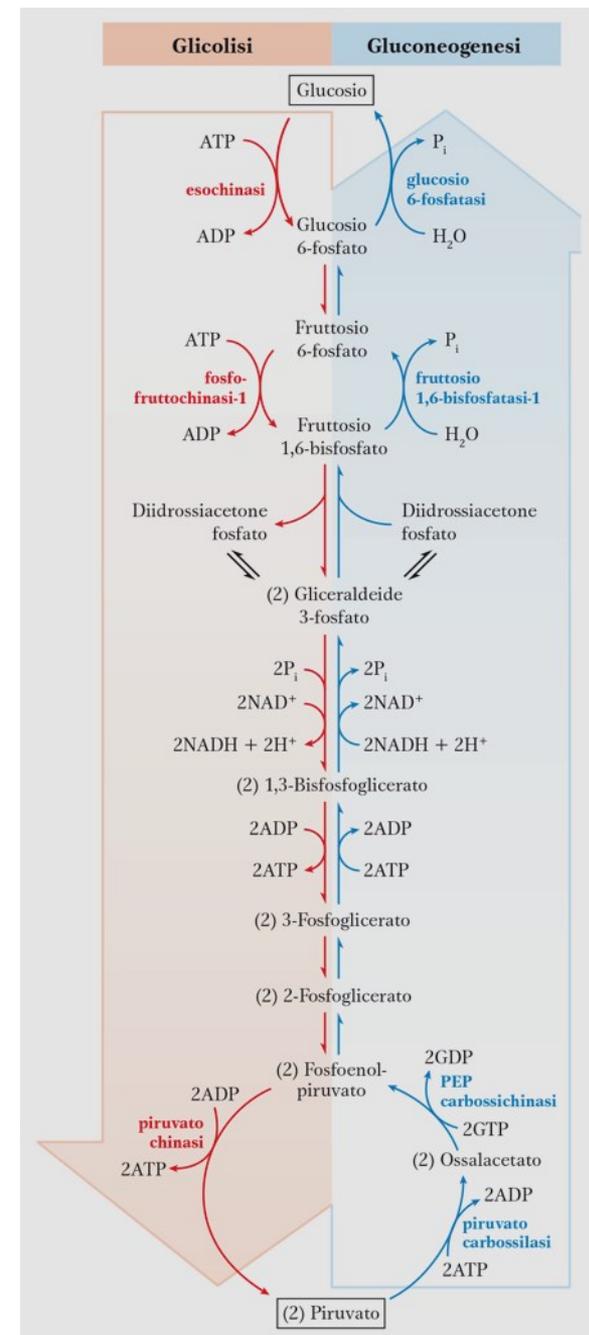
Glicerolo: durante il digiuno i trigliceridi vengono idrolizzati nel tessuto adiposo a glicerolo e acidi grassi e trasportati al fegato. Il glicerolo prenderà la via gluconeogenica e gli acidi grassi verranno degradati.

Lattato: prodotto da globuli rossi e muscolo.



Glicolisi e gluconeogenesi hanno in comune 7 reazioni enzimatiche che sono completamente reversibili.

3 reazioni sono invece irreversibili. Sono 3 meccanismi enzimatici alternativi che catalizzano reazioni diverse dalla glicolisi.



glicolisi: $\text{PEP} + \text{ADP} \rightarrow \text{PIR} + \text{ATP} \quad \Delta G^{\circ} = -31.4 \text{ KJ/mole}$

gluconeogenesi: sequenza di reazioni che in alcuni animali richiede enzimi del citosol e dei mitocondri delle cellule epatiche.

QUANDO PIR È PRECURSORE

PIR viene trasportato nei mitocondri dal citosol.

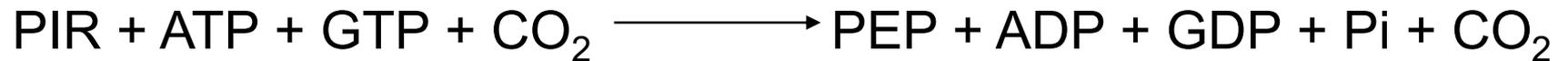
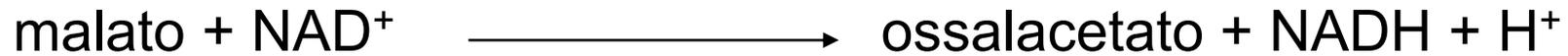
$\text{PIR} + \text{CO}_2 + \text{ATP} \xrightarrow{\text{piruvato carbossilasi}} \text{ossalacetato} + \text{ADP} + \text{Pi}$

Piruvato carbossilasi attivato da acetil-CoA, che si forma in grande quantità dall'ossidazione degli acidi grassi

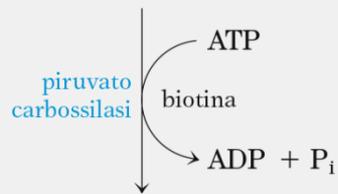
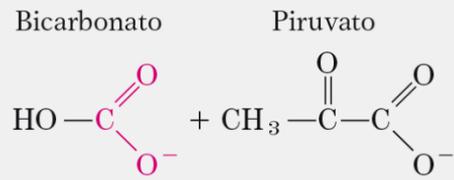
Non ci sono trasportatori per l'ossalacetato



malato esce dal mitocondrio mediante un trasportatore. In questo modo equivalenti riducenti vengono spostati nel citosol.

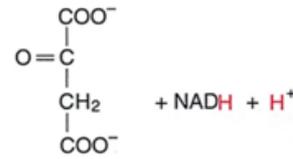


$$\Delta G^{\circ'} = +0.9 \text{ kJ/mole}$$

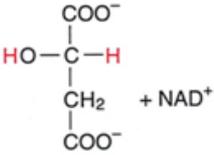


Ossalacetato

(a)



Ossalacetato

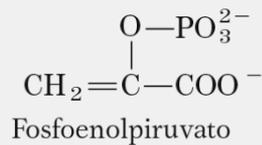
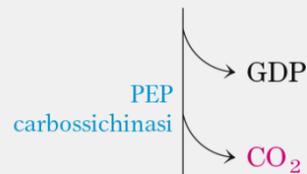
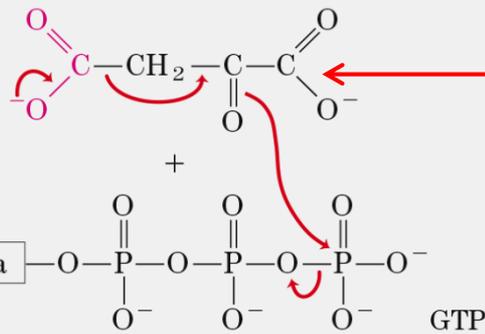


L-Malato

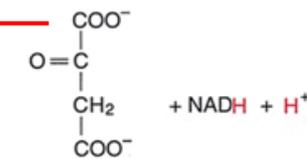
mitochondrio

citosol

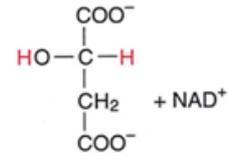
Ossalacetato



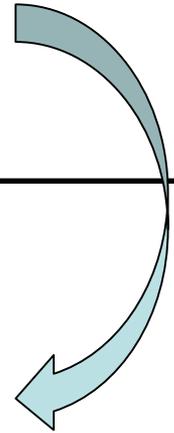
(b)



Ossalacetato

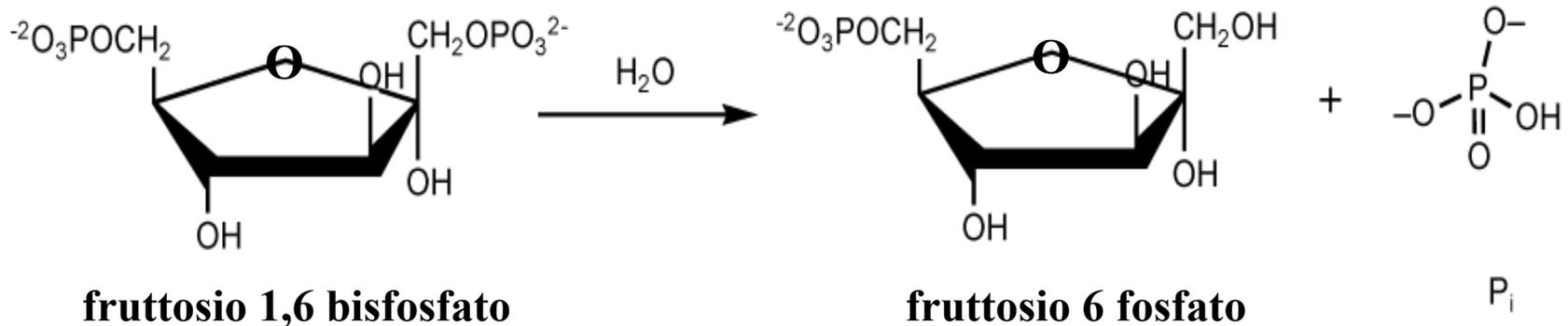


L-Malato



Conversione di Fruttosio-1,6-bisfosfato a Fruttosio-6-fosfato

La conversione di Fruttosio-1,6-bisfosfato a fruttosio 6-fosfato è una semplice reazione di idrolisi ed è catalizzata dall'enzima fruttosio-1,6 bisfosfatasi 1 (FBPasi 1). Questo è un punto principale di regolazione della gluconeogenesi



Defosforilazione di Glu-6-P a Glu libero

Glucosio-6-fosfatasi interviene nell'omeostasi del glucosio. **Questo enzima si trova nelle cellule epatiche che possono immettere Glu in circolo.** L'enzima catalizza l'idrolisi del gruppo fosfato dal glucosio 6 fosfato.

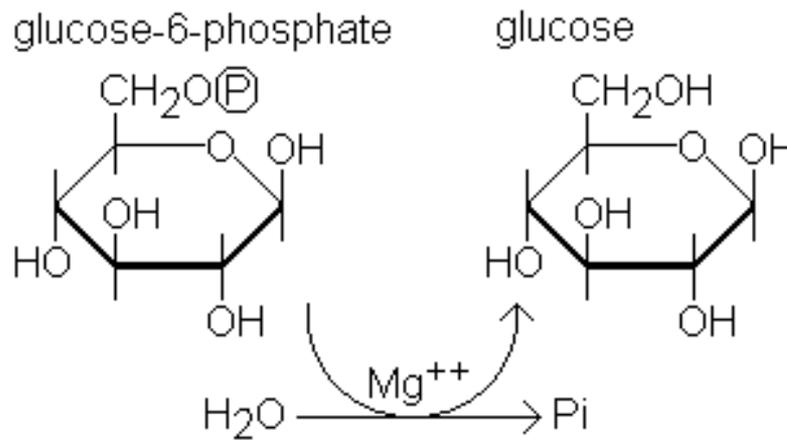


Table 19–2 Sequential reactions in gluconeogenesis starting from pyruvate*

Pyruvate + HCO ₃ ⁻ + ATP	→ oxaloacetate + ADP + P _i + H ⁺	×2
Oxaloacetate + GTP	⇌ phosphoenolpyruvate + CO ₂ + GDP	×2
Phosphoenolpyruvate + H ₂ O	⇌ 2-phosphoglycerate	×2
2-Phosphoglycerate	⇌ 3-phosphoglycerate	×2
3-Phosphoglycerate + ATP	⇌ 1,3-bisphosphoglycerate + ADP + H ⁺	×2
1,3-Bisphosphoglycerate + NADH + H ⁺	⇌ glyceraldehyde-3-phosphate + NAD ⁺ + P _i	×2
Glyceraldehyde-3-phosphate	⇌ dihydroxyacetone phosphate	
Glyceraldehyde-3-phosphate + dihydroxyacetone phosphate	⇌ fructose-1,6-bisphosphate	
Fructose-1,6-bisphosphate + H ₂ O	→ fructose-6-phosphate + P _i	
Fructose-6-phosphate	⇌ glucose-6-phosphate	
Glucose-6-phosphate + H ₂ O	⇌ glucose + P _i	



*The bypass reactions are in red; all other reactions are reversible steps of glycolysis. The figures at the right indicate that the reaction is to be counted twice, because two three-carbon precursors are required to make a molecule of glucose. Note that the reactions required to replace the cytosolic NADH

consumed in the glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase reaction (the conversion of lactate to pyruvate in the cytosol or the transport of reducing equivalents from the mitochondria to the cytosol in the form of malate) are not considered in this summary.

La gluconeogenesi è energeticamente dispendiosa, ma essenziale

REGOLAZIONE DELLA GLUCONEOGENESI

La carica energetica determina se sarà più attiva la glicolisi o la gluconeogenesi.

La disponibilità dei substrati influenza in modo significativo la velocità della sintesi epatica di Glc

ENZIMI REGOLATI:

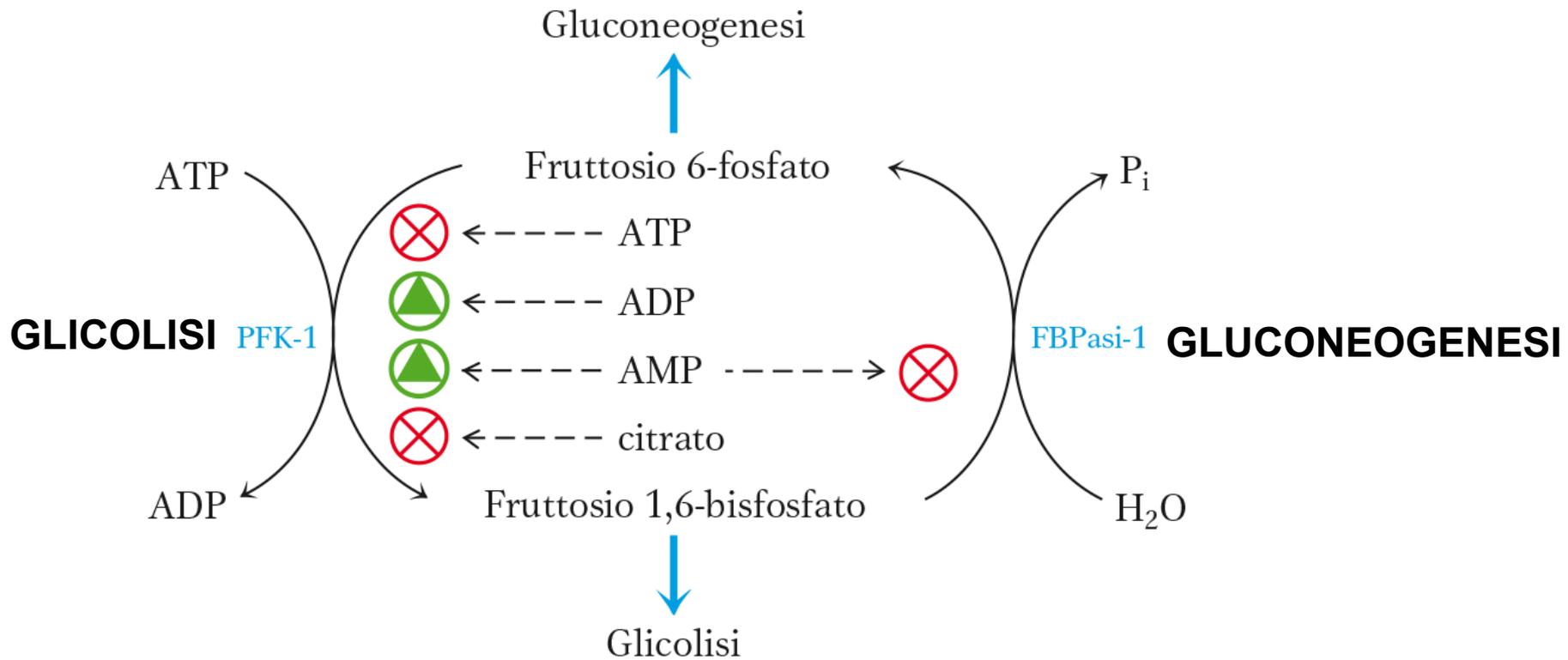
FBPasi-1

Glc-6-fosfatasi

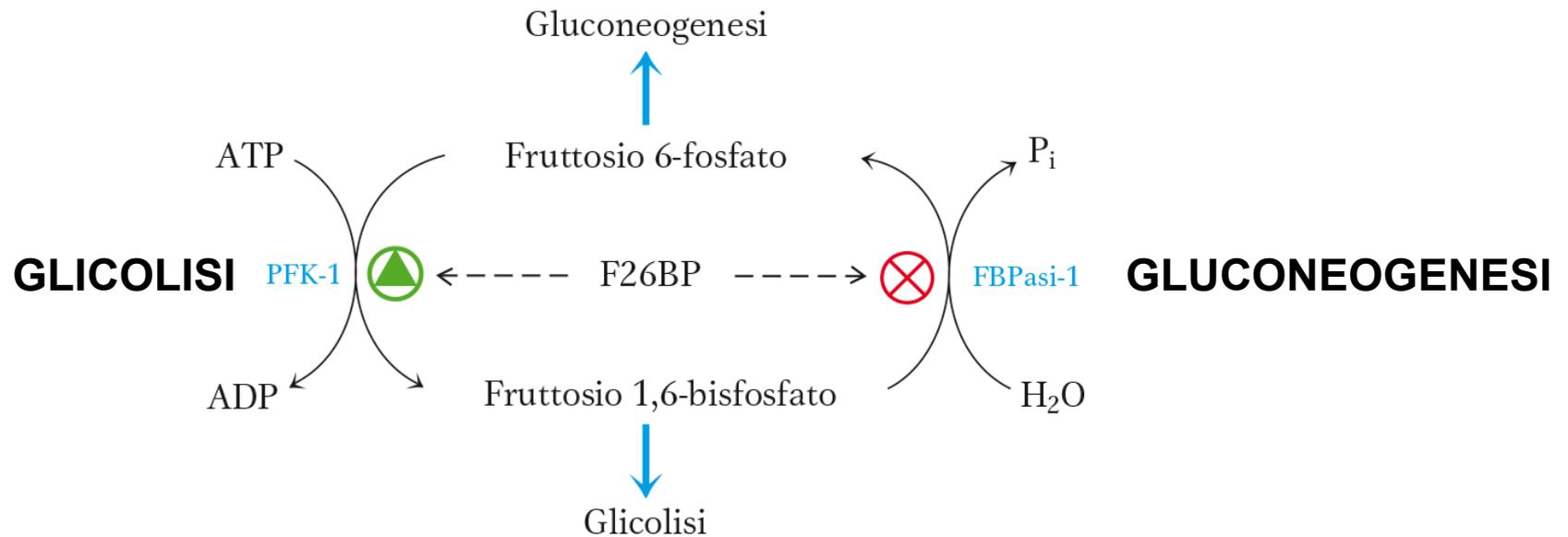
PIR carbossilasi

PEP carbossichinasi

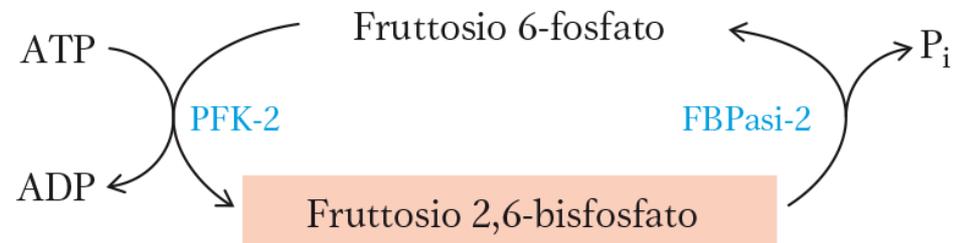
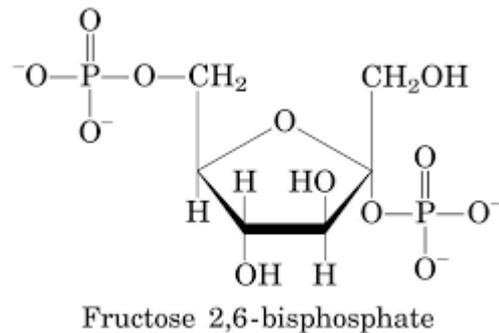
REGOLAZIONE DELLA FOSFOFRUTTOCHINASI-1 (PFK-1) E DELLA FRUTTOSIO 1,6 BISFOSFATASI 1 (FBPASI-1)



RUOLO DEL FRU 2,6 BISFOSFATO NELLA REGOLAZIONE DELLA GLICOLISI E DELLA GLUCONEOGENESI



REGOLAZIONE DEL LIVELLO DI FRUTTOSIO 2,6 BISFOSFATO



(a)

La regolazione della sintesi di Fru 2,6 bisfosfato è a carico di insulina e glucagone: l'insulina promuove la sintesi mentre il glucagone la reprime. Quindi l'insulina promuove la glicolisi e il glucagone la gluconeogenesi.