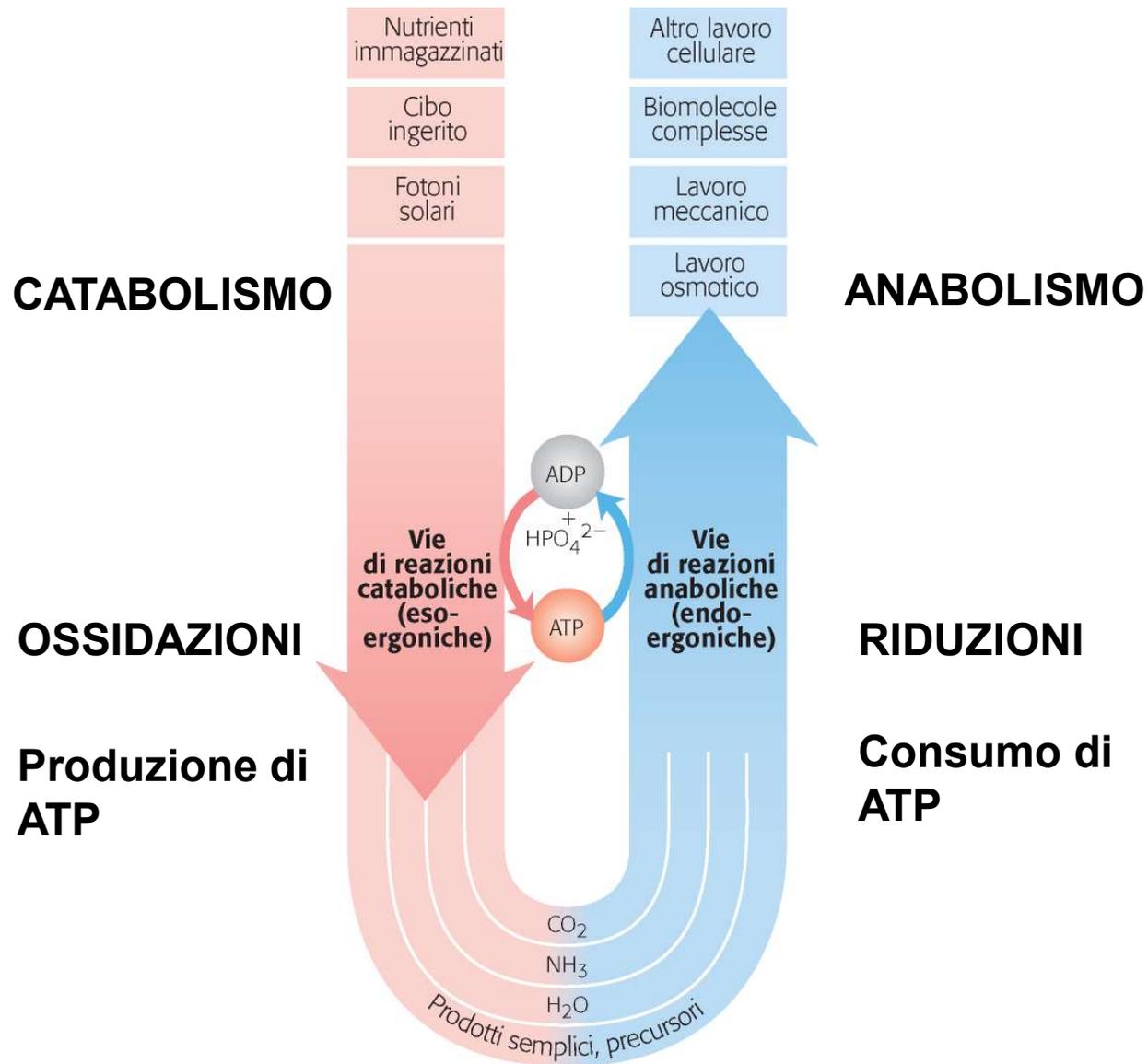


# GLUCONEOGENESI

Sintesi (**GENESI**) di nuove (**NEO**) molecole di glucosio



**La GLUCONEOGENESI è un PROCESSO ANABOLICO**

**La gluconeogenesi è la sintesi di glucosio a partire da precursori NON glucidici (molecole non saccaridiche).**

**Il glucosio è il combustibile principale del cervello e l'unico combustibile utilizzabile dai globuli rossi.**

**L'organismo umano consuma ogni giorno 160 g di glucosio, il 75% del quale (120 g) è consumato dal cervello.**

**Nei liquidi corporei (sangue + liquido interstiziale) ci sono 12 g di glucosio.**

**La quantità di glucosio che si può ottenere dal glicogeno depositato è 50-120 g (dal fegato, 10% della massa al massimo)**

***Il glicogeno depositato nel muscolo viene utilizzato dal muscolo stesso.***

**Le riserve dirette di glucosio non sono sufficienti neanche per 24h.**

**Durante il digiuno più prolungato, o con una dieta povera di carboidrati, il glucosio deve formarsi da molecole diverse dai carboidrati.**

# La gluconeogenesi avviene principalmente

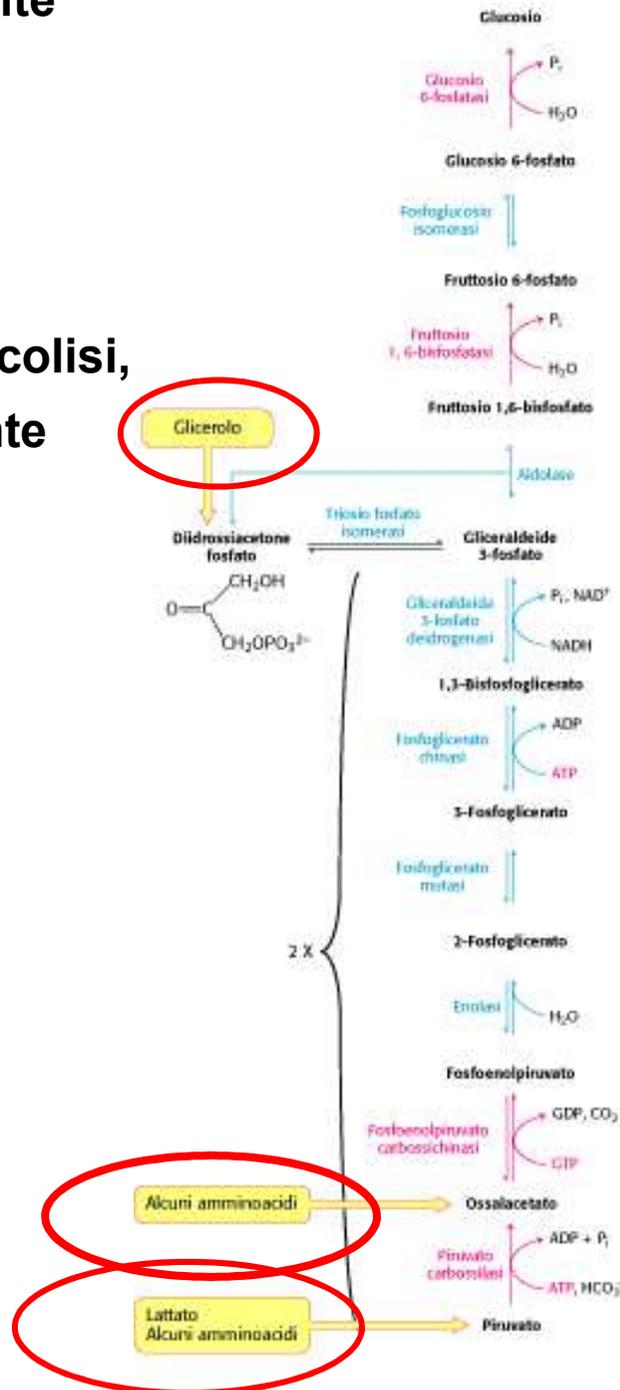
👉 **NEL FEGATO (85%)**

👉 **NEL RENE (10%)**

Benchè, concettualmente, possa essere immaginata come la via a ritroso della glicolisi, **tre** delle sue reazioni sono completamente diverse

I principali precursori non saccaridici sono

- 👉 Il lattato (dal muscolo scheletrico e dai globuli rossi),
- 👉 gli aminoacidi (proteine della dieta, catabolismo delle proteine nel muscolo scheletrico)
- 👉 il glicerolo (idrolisi dei triacilgliceroli nel tessuto adiposo).



Benchè, concettualmente, possa essere immaginata come la via a ritroso della glicolisi,

**tre** delle sue reazioni sono completamente diverse

## Variazioni di energia libera delle reazioni della glicolisi (calcolate da stime di concentrazioni di substrati)

ENZIMA	$\Delta G$ (kJmol <sup>-1</sup> )	
<b>ESPOCHINASI</b>	<b>-33.5</b>	
FOSFOGLUCOISOMERASI	-2.5	
<b>FOSFOFRUTTOCHINASI</b>	<b>-22.2</b>	
ALDOLASI	-1.3	
TRIOSO FOSFATO ISOMERASI	+2.5	
GLICERALDEIDE-3P DEIDROGENASI	-1.7	
FOSFOGLICERATO CHINASI	-1.8	
FOSFOGLICERATO MUTASI	0.8	
ENOLASI	-3.3	
<b>PIRUVATO CHINASI</b>	<b>-16.7</b>	

**Le altre 7 reazioni sono reversibili:  
procedono al contrario nella GLUCONEOGENESI**



**Via metabolica “mista” costituita da  
7 reazioni della glicolisi e  
3 REAZIONI CARATTERIZZANTI**

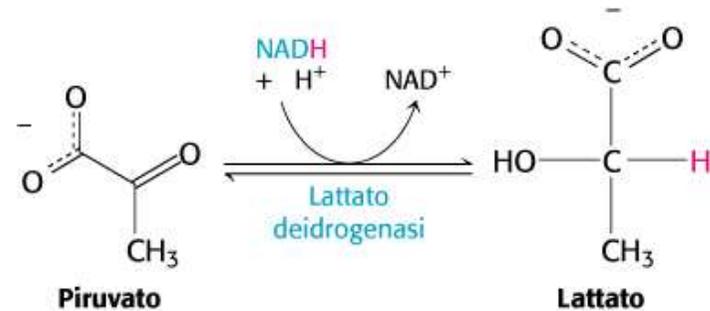


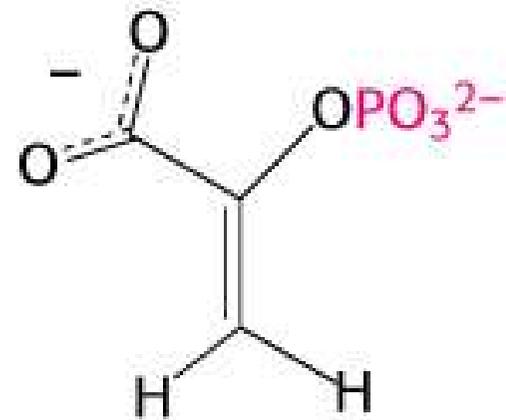
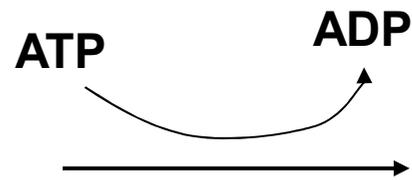
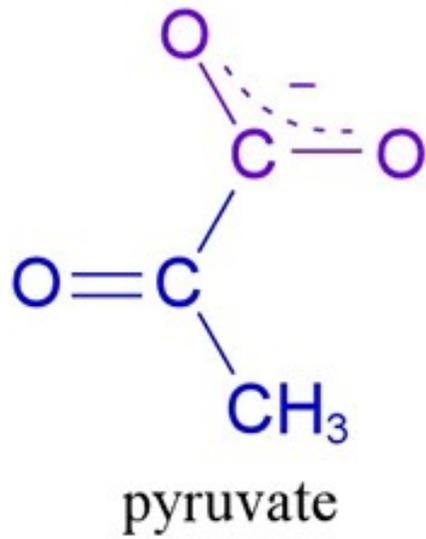
**La gluconeogenesi NON è l'inverso della glicolisi  
(pur condividendone il 70% delle reazioni)**

# Origini del piruvato

Piruvato:

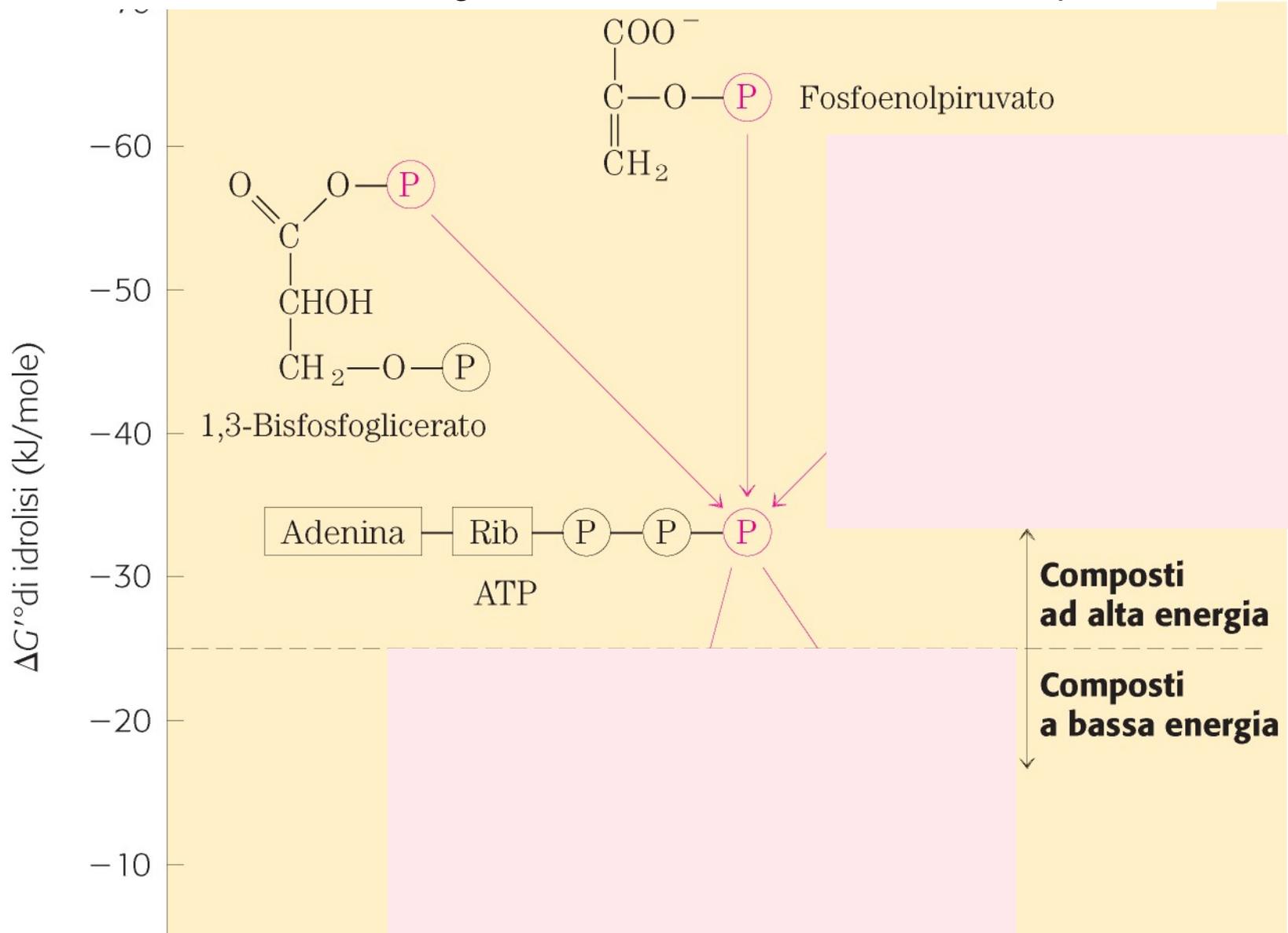
1. Dal lattato prodotto dal **muscolo scheletrico** in carenza di ossigeno (*la gluconeogenesi avviene nel fegato*)
2. Dalla glicolisi anaerobia dei globuli rossi
3. Dagli scheletri carboniosi degli **aminoacidi Ala, Cys, Ser, Gly** assunti con la dieta o derivati dalla degradazione delle proteine muscolari (*digiuno*).





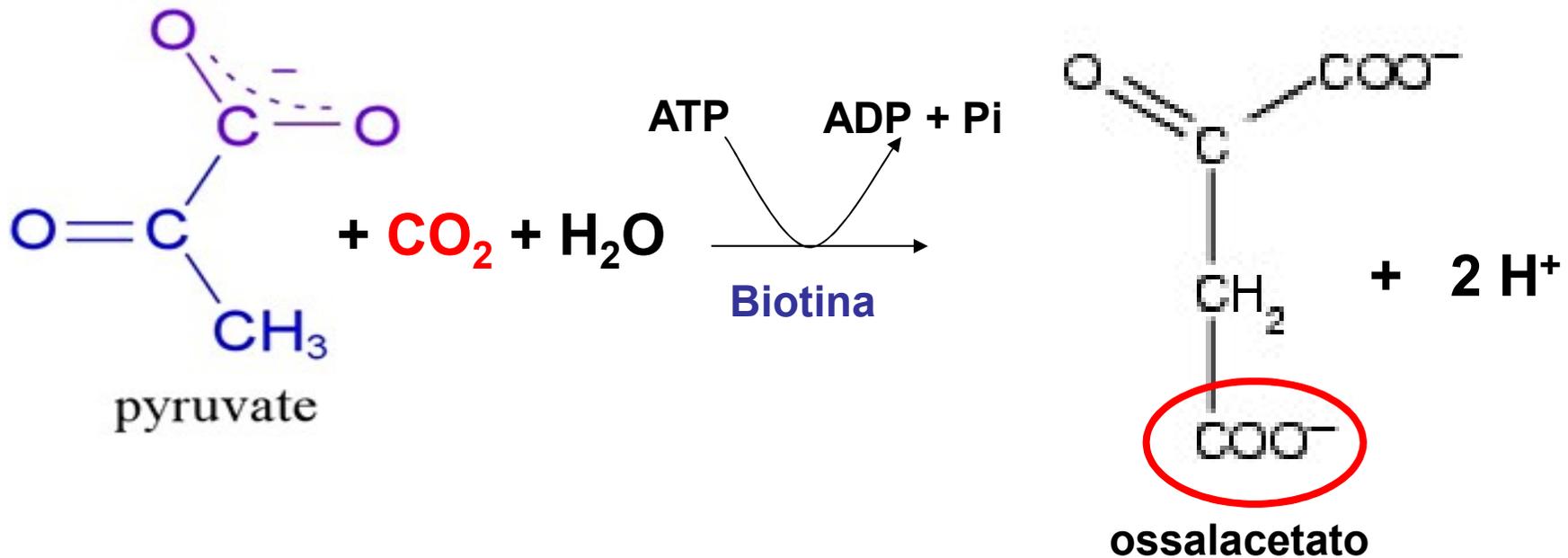
**Fosfoenolpiruvato**

$\Delta G'^{\circ} = -61,9 \text{ kJ/mole}$  è l'energia liberata dall'idrolisi del Fosfoenolpiruvato



**L'energia liberata dall'idrolisi del Fosfoenolpiruvato è sufficiente per la sintesi di una molecola di ATP**

- Carbossilazione del piruvato, catalizzata dalla **Piruvato carbossilasi**



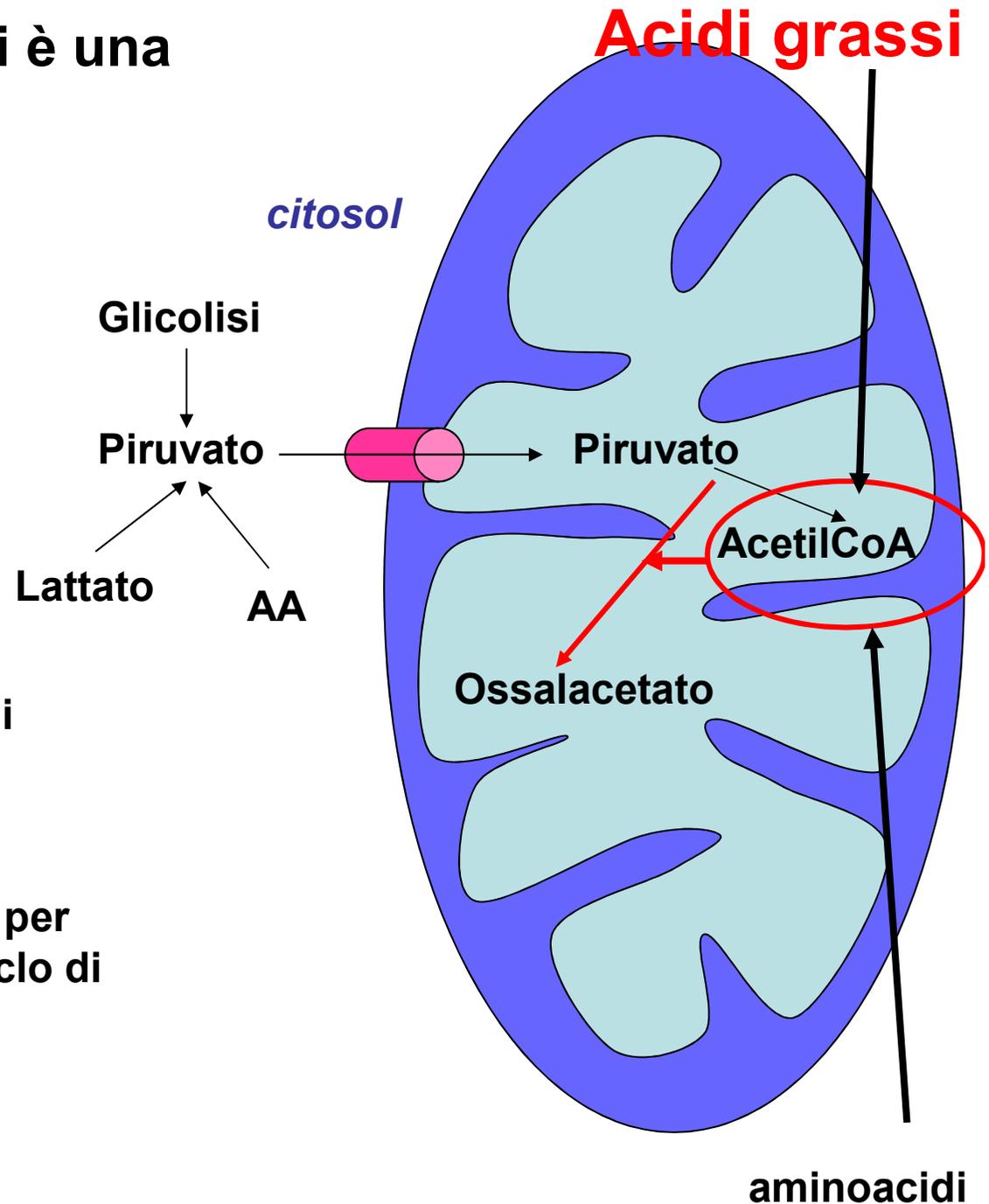
**BIOTINA: coenzima necessario nelle reazioni di carbossilazione**

# La Piruvato Carbossilasi è una proteina Mitochondriale

L'Acetil CoA è un suo attivatore allosterico

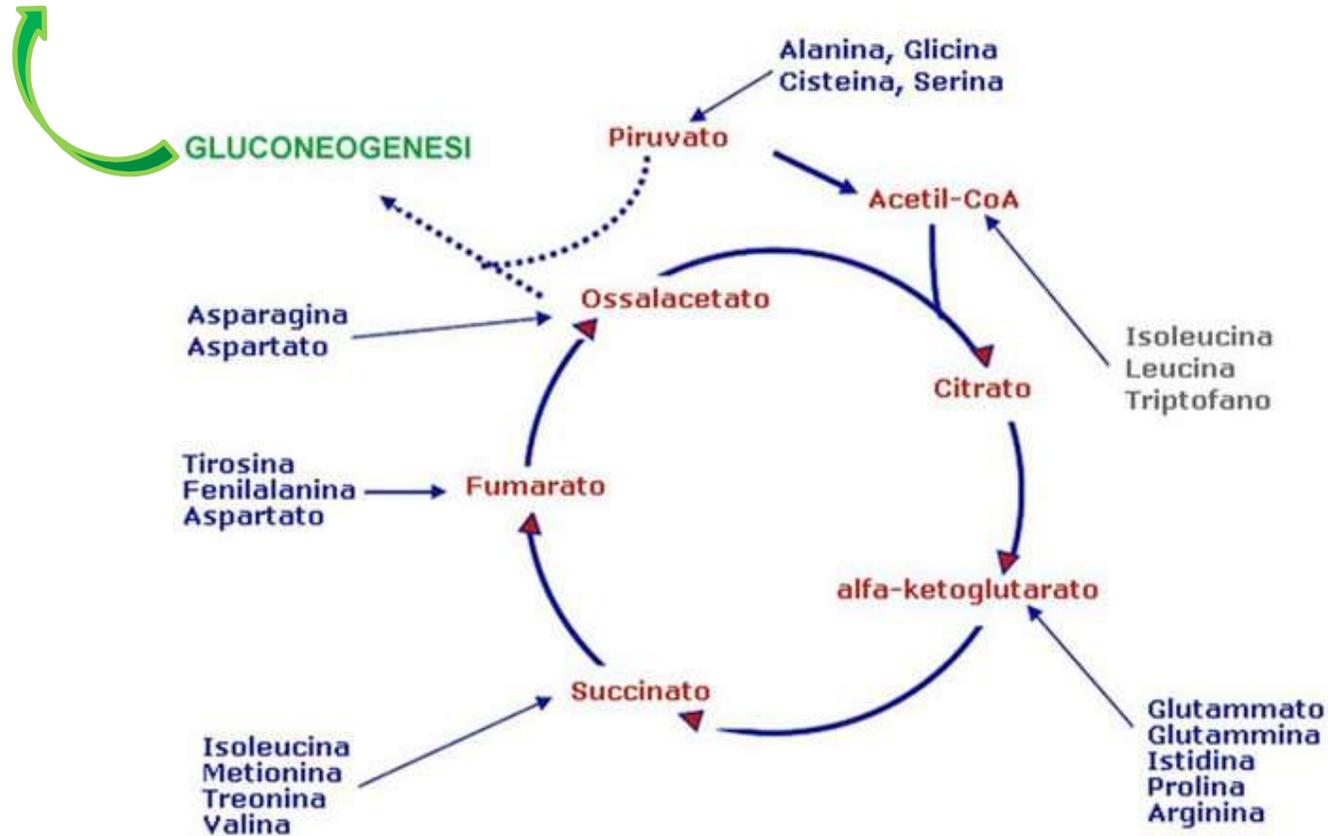
Se sono presenti alte concentrazioni di Acetil CoA (ottenuto dalla degradazione di AA o di Acidi Grassi)

Il piruvato non viene utilizzato per produrre citrato (1 reazione Ciclo di Krebs), ma per produrre OSSALACETATO



# FEGATO

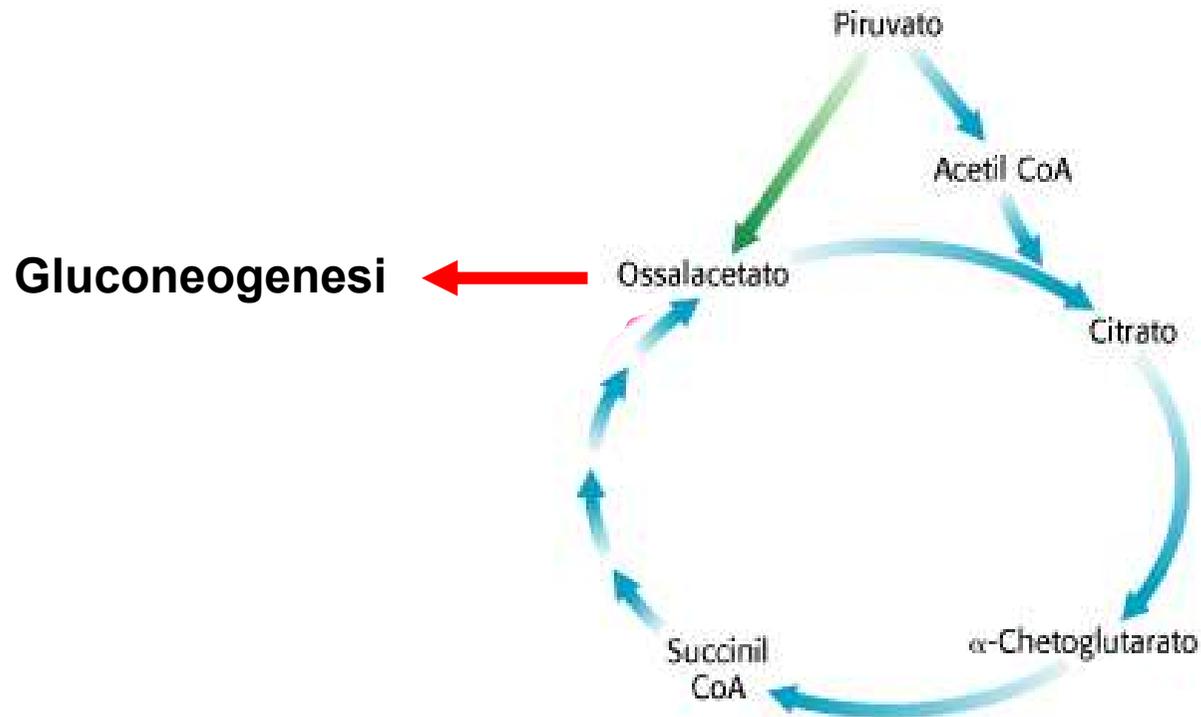
## Esportazione di glucosio

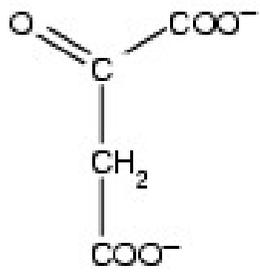


A differenza degli acidi grassi, gli aminoacidi possono trasformarsi in glucosio, disponibile per tutto l'organismo

L'ossalacetato prodotto dalla Piruvato Carbossilasi può:

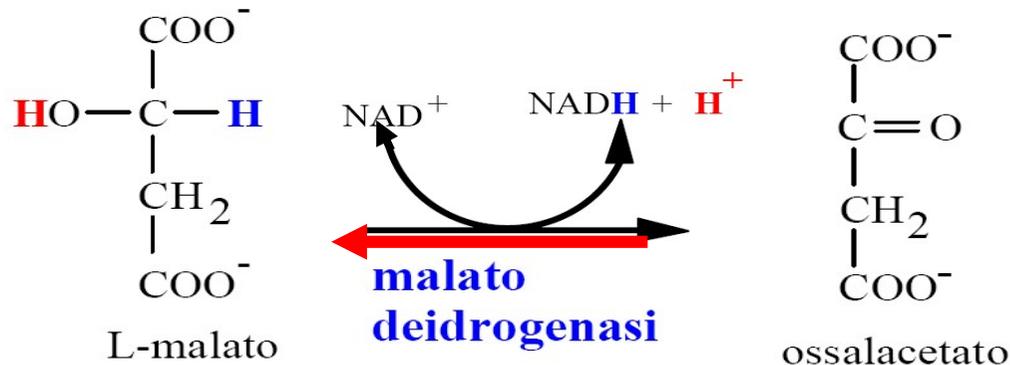
- a. Essere utilizzato nel Ciclo di Krebs (reazione di riempimento)
- b. Essere transaminato ad aspartato
- c. Essere ridotto a malato (ed eventualmente uscire dal mitocondrio)
- d. Essere utilizzato nella GLUCONEOGENESI



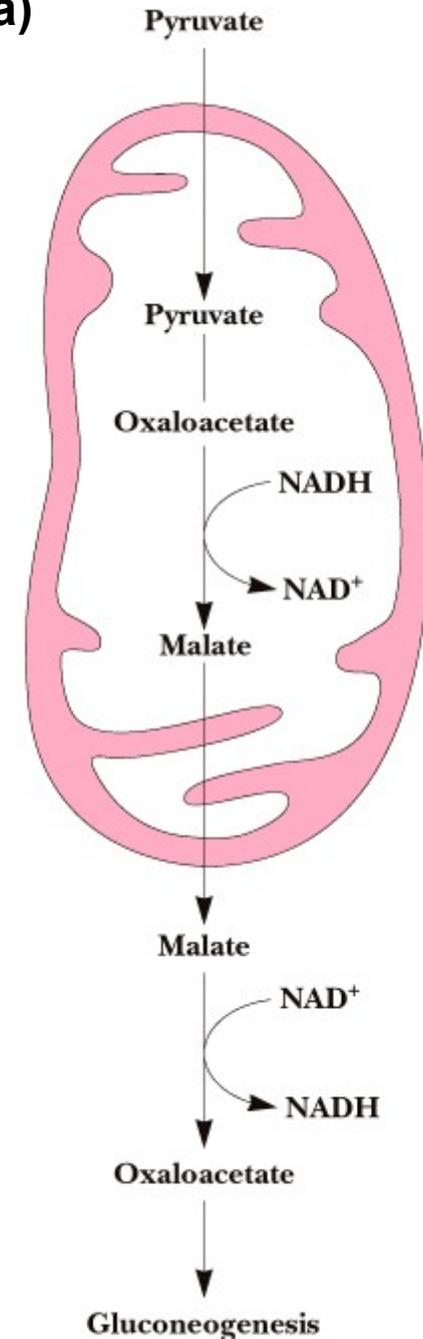


**L'Ossalacetato non può uscire dal mitocondrio  
(non esistono trasportatori per questo metabolita)**

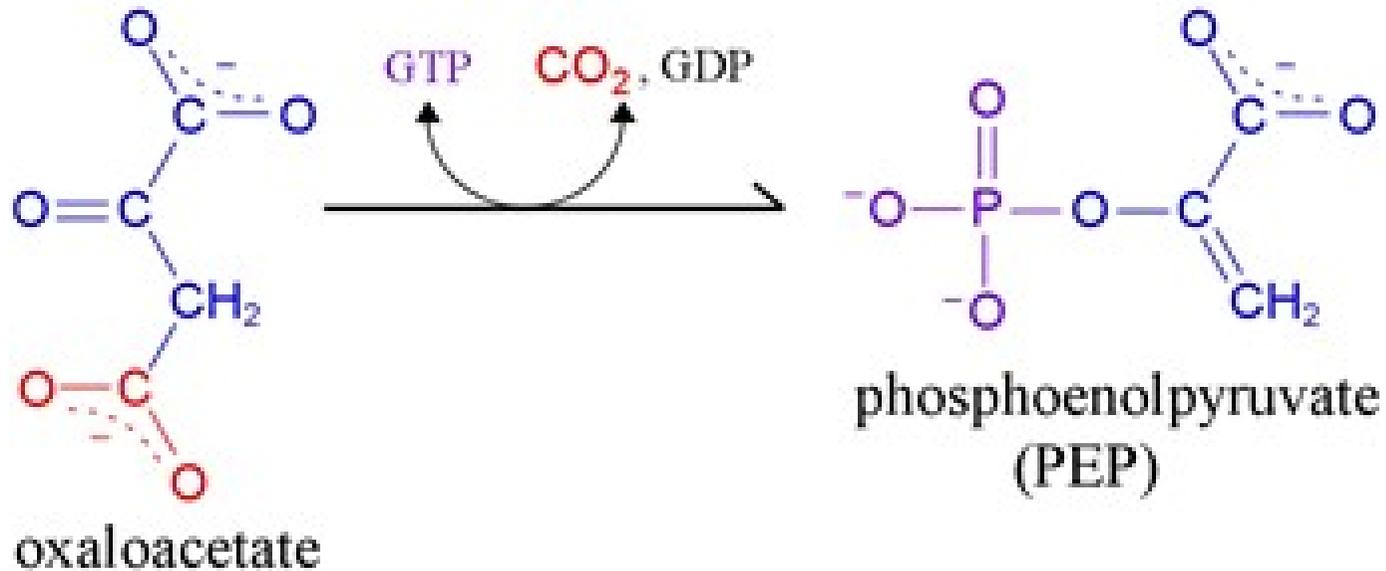
**Viene ridotto a malato all'interno del mitocondrio dalla malato deidrogenasi NADH dipendente.**



**Il malato viene trasferito da un trasportatore attraverso la membrana mitocondriale nel citosol, dove viene riossidato a ossalacetato da una seconda malato deidrogenasi NAD<sup>+</sup> dipendente.**

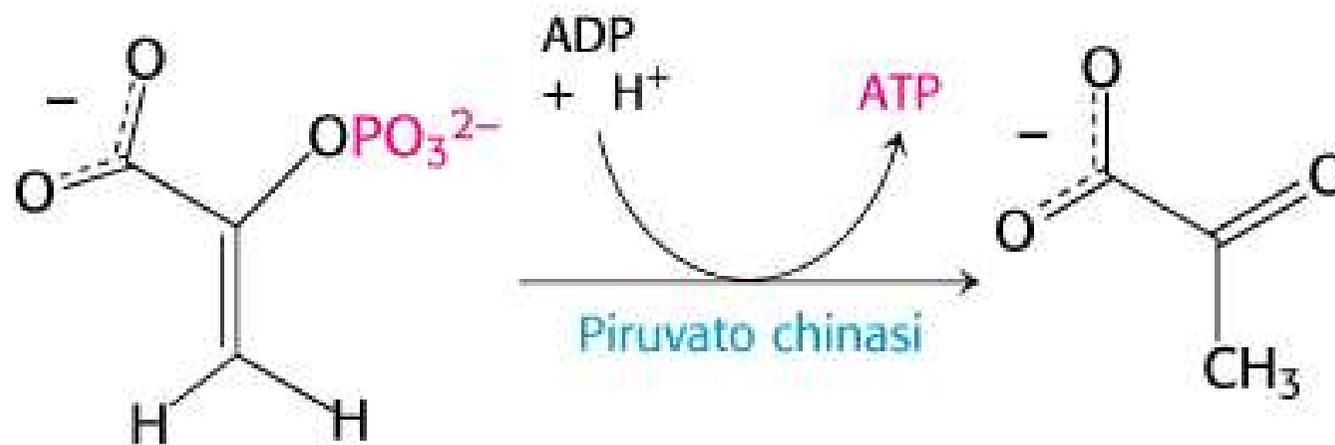


L'ossalacetato viene decarbossilato a Fosfoenolpiruvato



Fosfoenolpiruvato carbossichinasi  
(PEPCK)

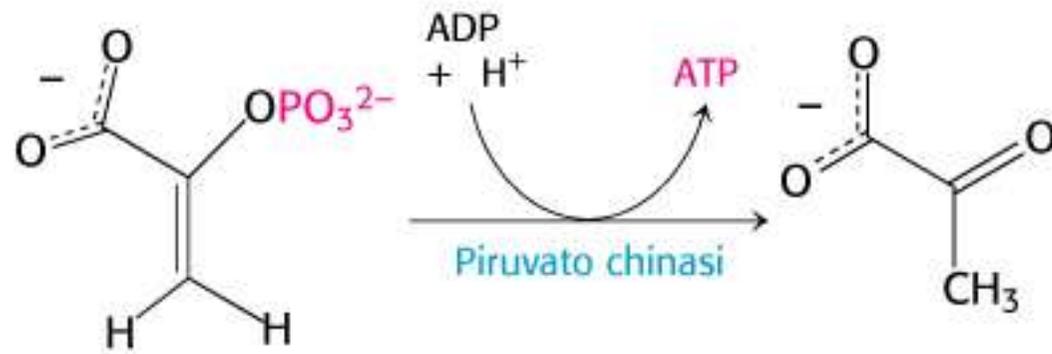
$\text{GDP} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{GTP} + \text{ADP}$  nucleoside fosfato chinasi



**Fosfoenolpiruvato**

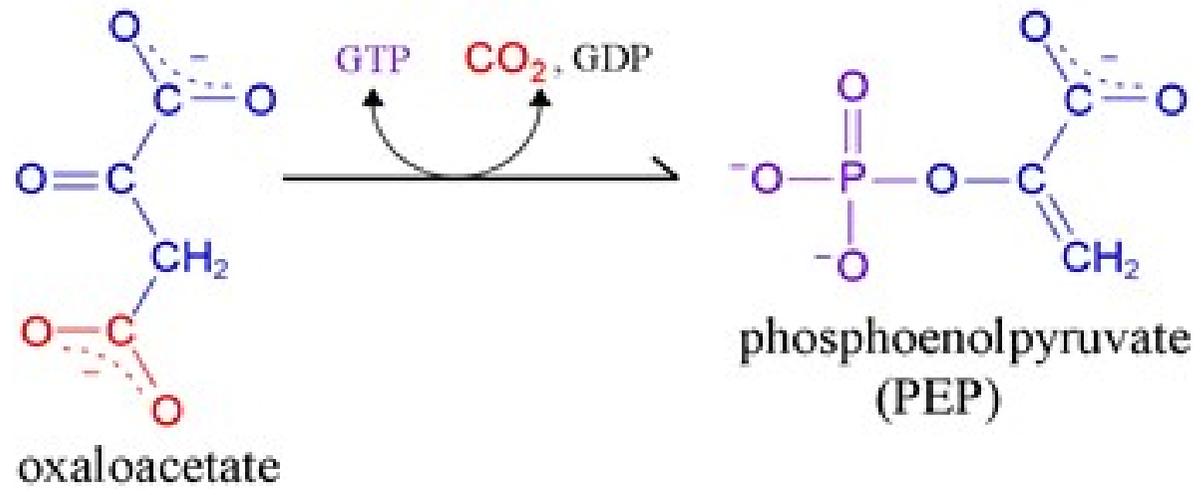
**Piruvato**

$\Delta G'^{\circ} = - 61,9 \text{ kJ/mole}$  è l'energia liberata dall'idrolisi del Fosfoenolpiruvato



**Fosfoenolpiruvato**

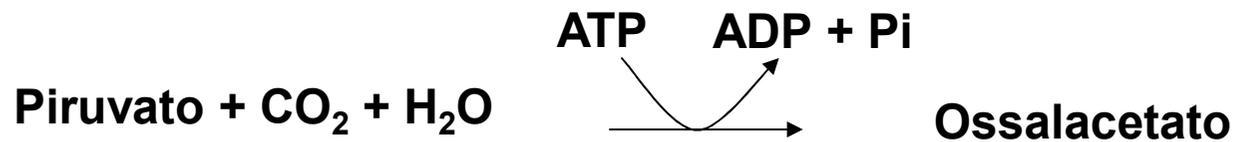
**Piruvato**



**oxaloacetate**

**phosphoenolpyruvate (PEP)**

ALDOLASI	-1.5
TRIOSO FOSFATO ISOMERASI	+2.5
GLICERALDEIDE-3P DEIDROGENASI	-1.7
FOSFOGLICERATO CHINASI	-1.8
FOSFOGLICERATO MUTASI	0.8
ENOLASI	-3.3
<b>PIRUVATO CHINASI</b>	<b>-16.7</b>



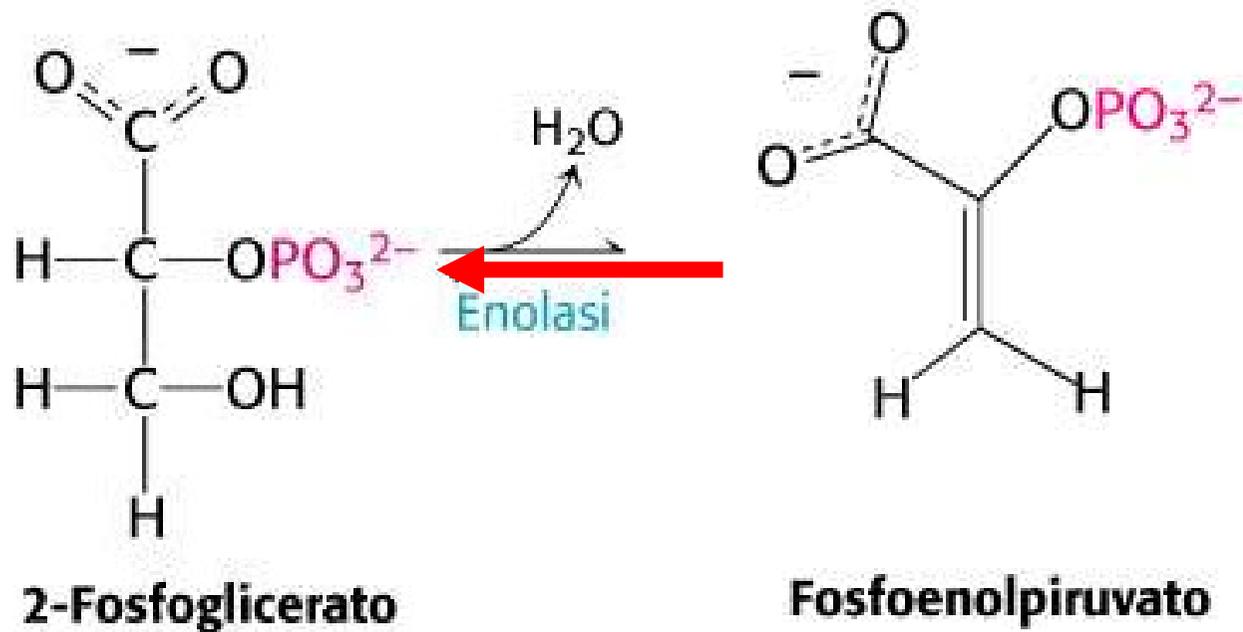
**PIRUVATO CARBOSSILASI**



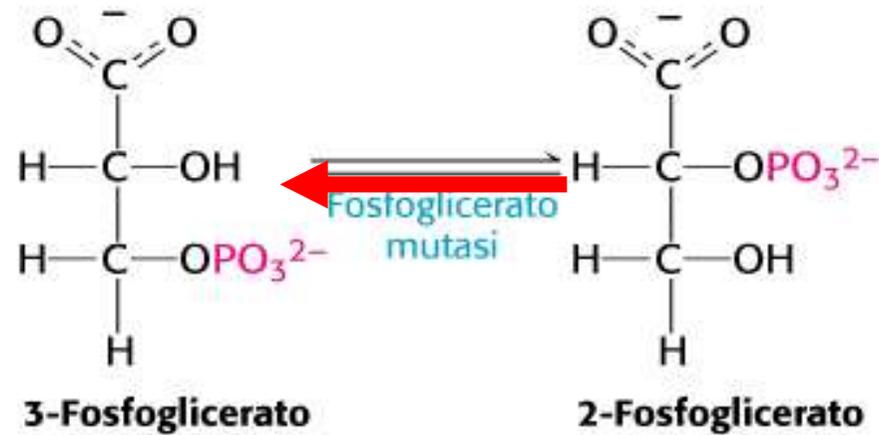
**FOSFOENOLOPIRUVATO CARBOSSI CHINASI**

L'aumento della concentrazione del Fosfoenolpiruvato nel citosol spinge in direzione opposta le reazioni REVERSIBILI della glicolisi (Azione di Massa)

### Idratazione del PEP



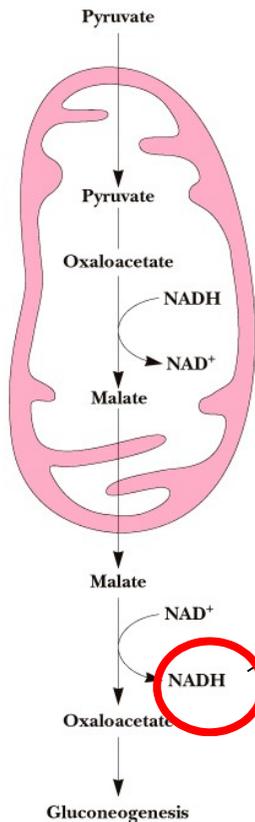
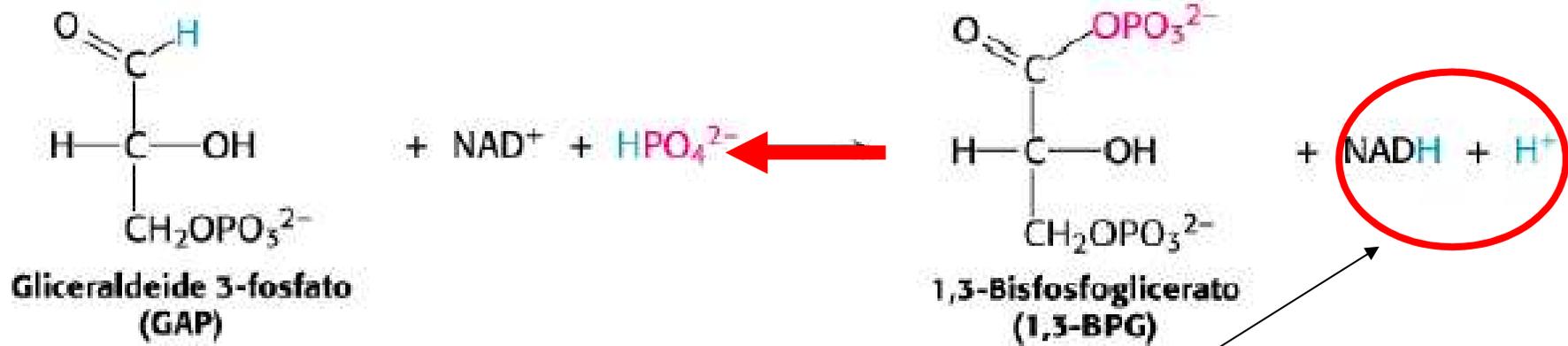
## Isomerizzazione del 2PG



## Sintesi dell'1-3 BPG

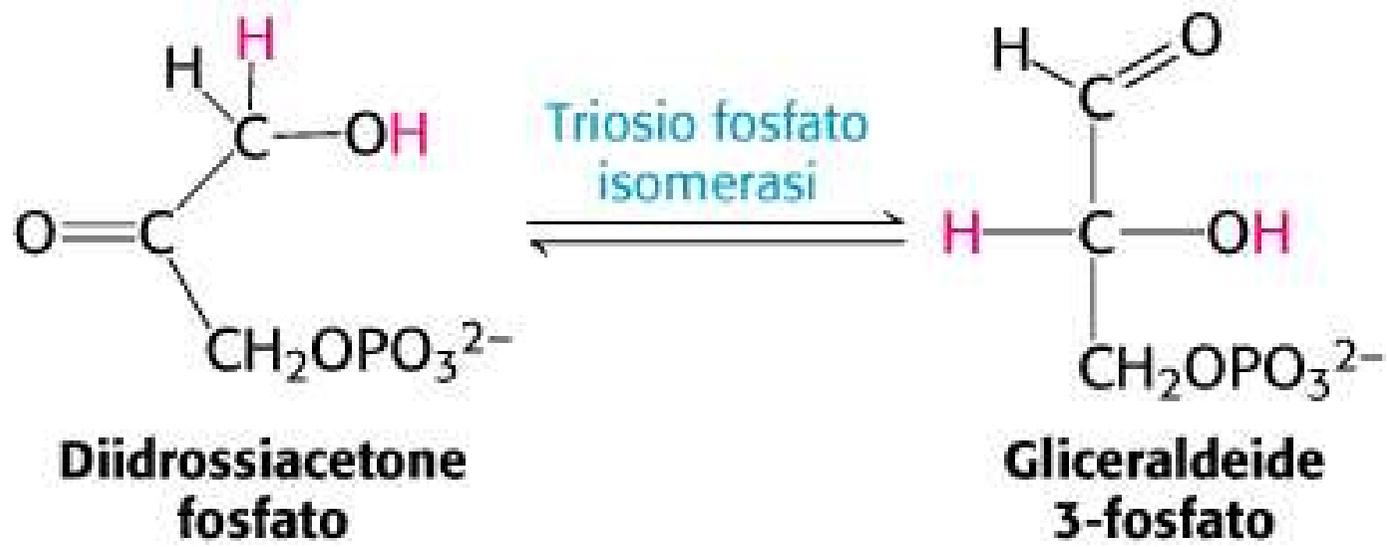


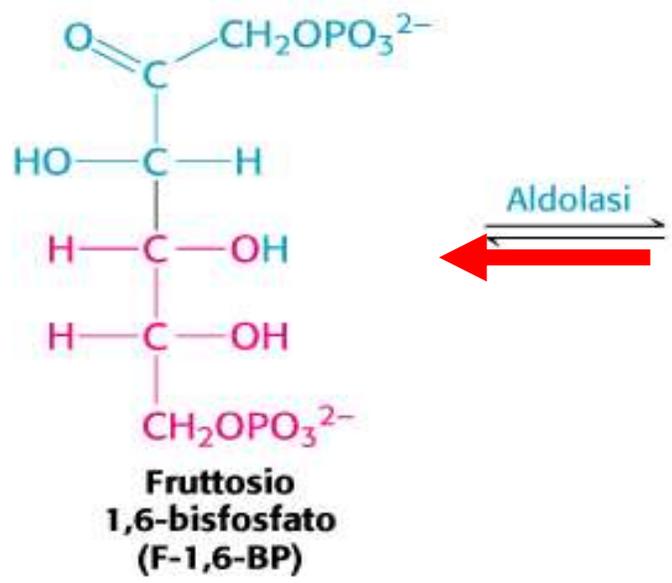
## RIDUZIONE dell' 1-3 bPG Gliceraldeide 3 fosfato deidrogenasi



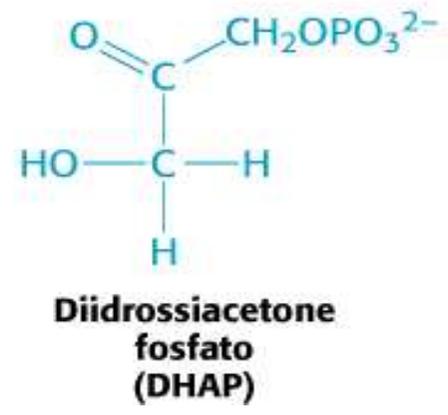
Per far procedere la reazione verso sinistra è necessario anche NADH

Il NADH deriva dall' ossidazione del malato





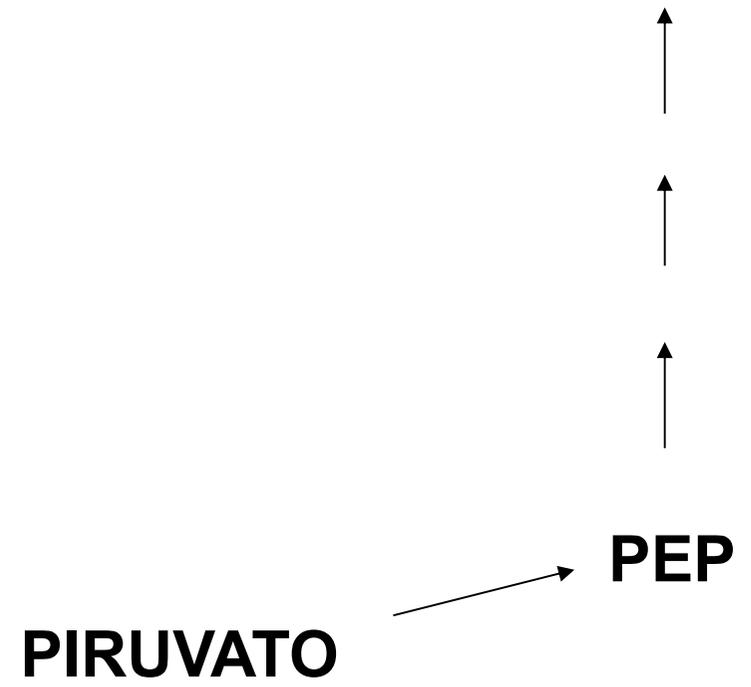
$\xrightleftharpoons{\text{Aldolasi}}$



+

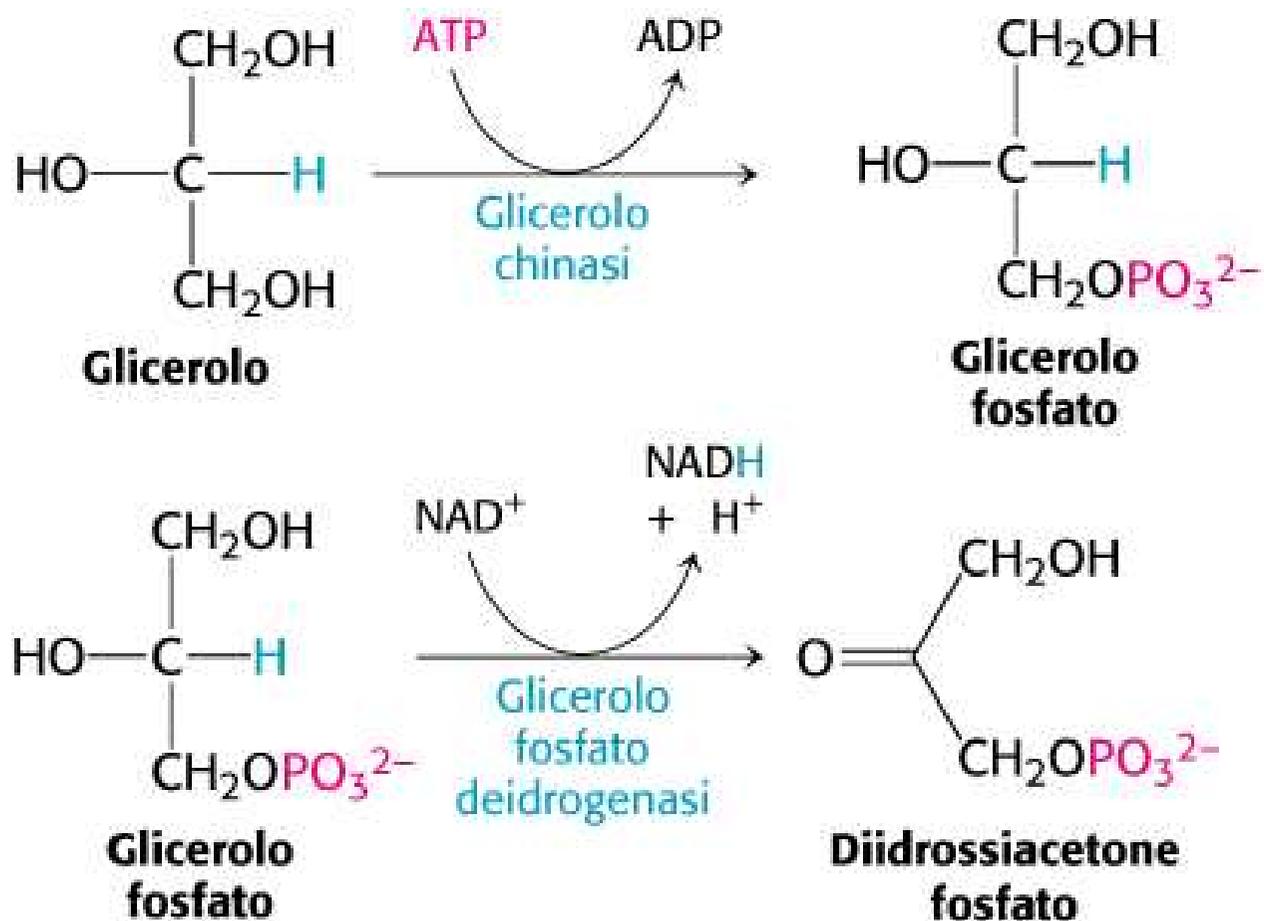


**Sintesi di Fruttosio 1,6 bisfosfato:  
Condensazione aldolica**

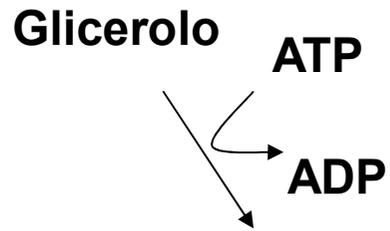


## Ingesso del glicerolo nella GLUCONEOGENESI

Il glicerolo viene fosforilato a Glicerolo 3 Fosfato

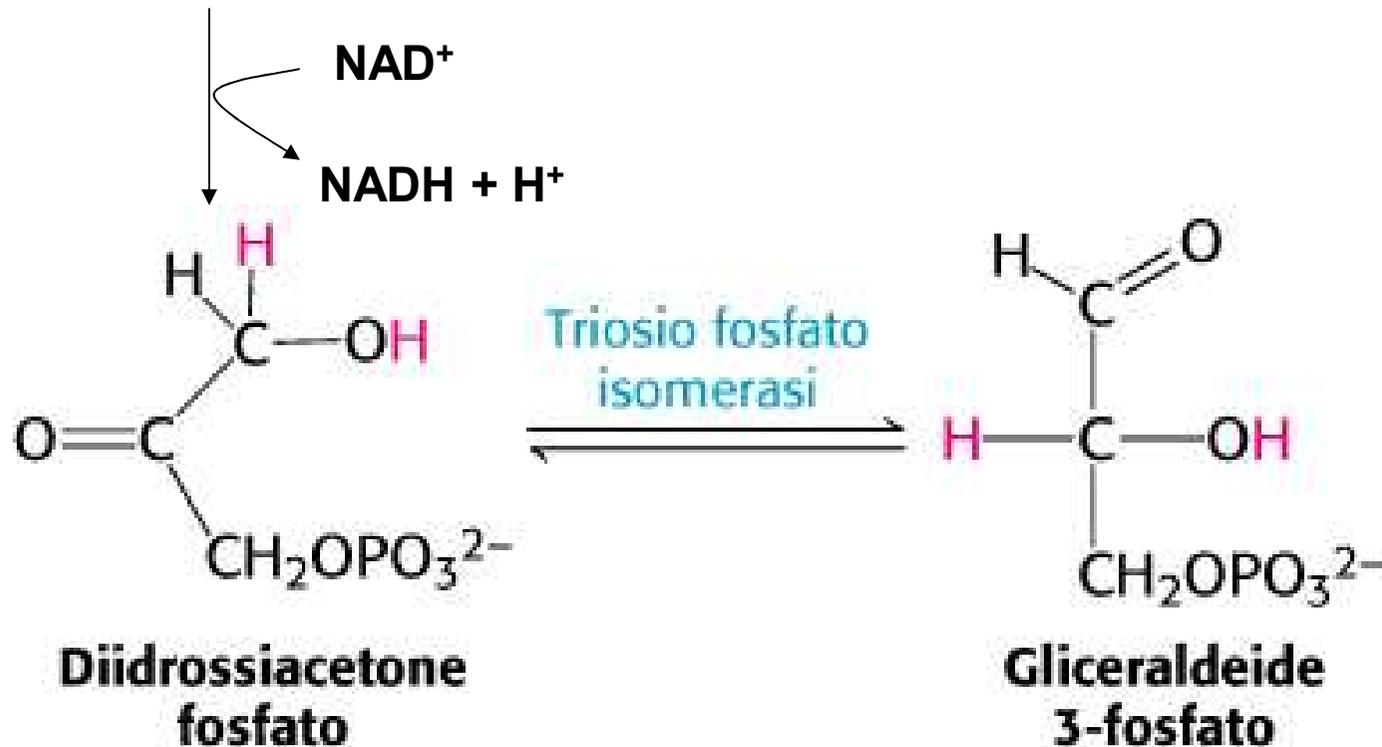


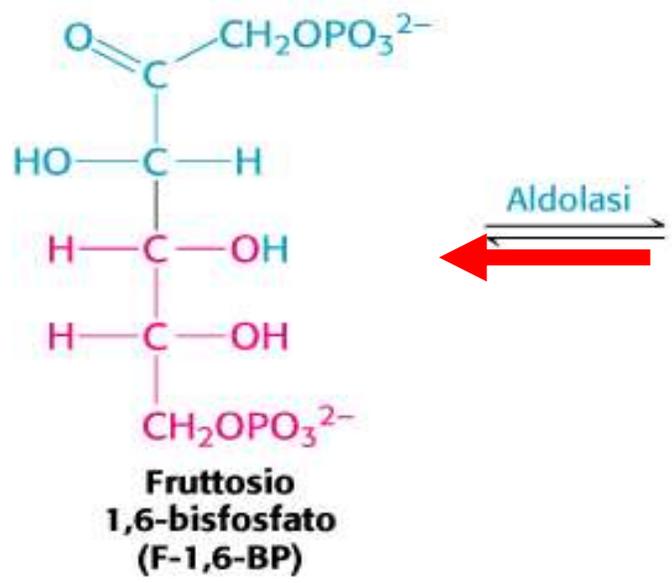
E poi ossidato  
a Diidrossiacetone  
fosfato



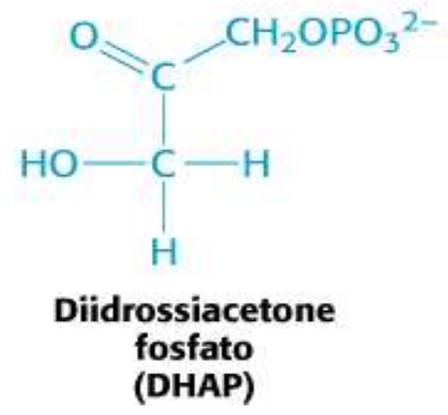
L'aumento di Diidrossiacetone fosfato determina un simultaneo aumento anche di Gliceraldeide 3 fosfato.

Glicerolo 3 fosfato





$\xrightleftharpoons{\text{Aldolasi}}$   
←



+



↑  
**Glicerolo 3 Fosfato**

↑  
**Glicerolo**

↑  
**PIRUVATO**

↑  
**PEP**

L'insieme delle reazioni descritte porta all'aumento della concentrazione di Fruttosio 1,6 bisfosfato

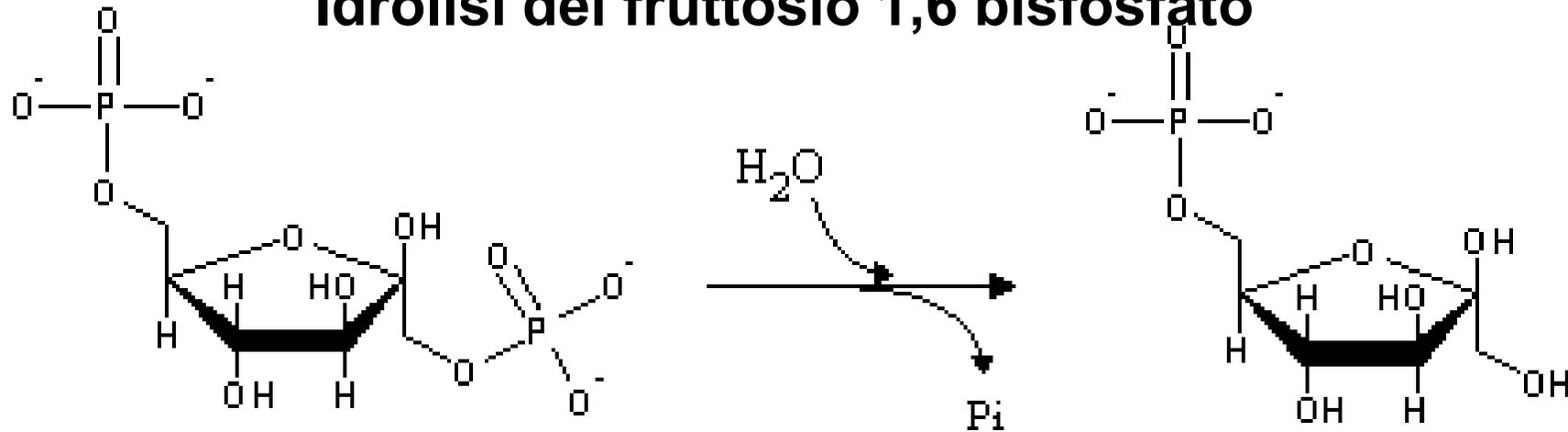


## Secondo ostacolo termodinamico da superare



ENZIMA	$\Delta G$ (kJmol <sup>-1</sup> )
<b>ESOCINASI</b>	<b>-33.5</b>
FOSFOGLUCOISOMERASI	-2.5
<b>FOSFOFRUTTOCHINASI</b>	<b>-22.2</b>
ALDOLASI	-1.3
TRIOSO FOSFATO ISOMERASI	+2.5
GLICERALDEIDE-3P DEIDROGENASI	-1.7

## Idrolisi del fruttosio 1,6 bisfosfato



**Frutose-1,6-BP**

**Frutose-6-P**

## Fruttosio 1,6 *bis*fosfatasi

$$\Delta G'^{\circ} = -4 \text{ kcal/mole}$$

La Fruttosio 1,6 *bis*fosfatasi è un enzima allosterico

Inibito da AMP

### ***PFK: Fosfo Frutto Chinasi***

***PFK aumenta l'attività quando lo stato energetico è basso***

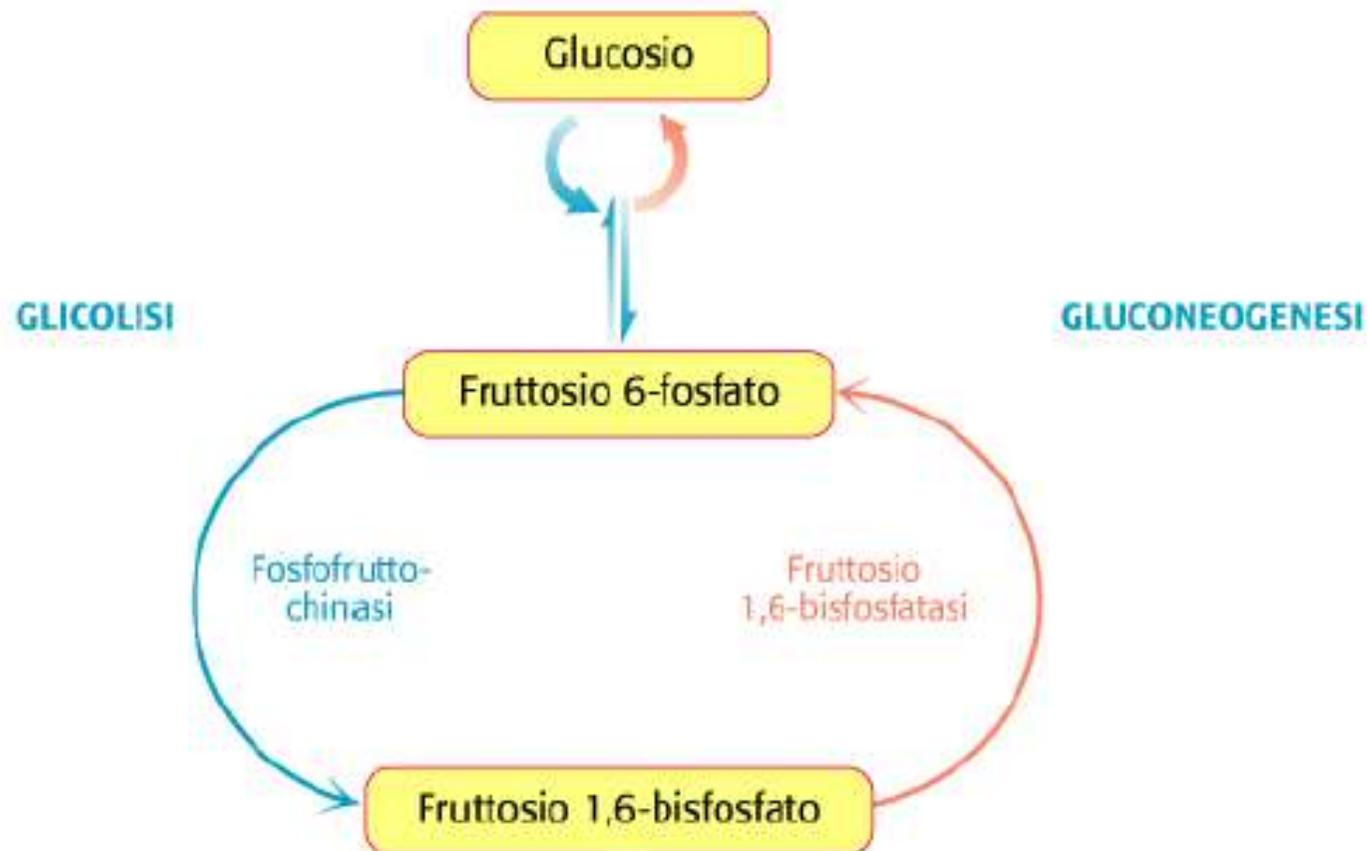
***PFK diminuisce l'attività quando lo stato energetico è alto***

### ***Fruttosio 1,6 bisfosfatasi***

***aumenta l'attività quando lo stato energetico è alto***

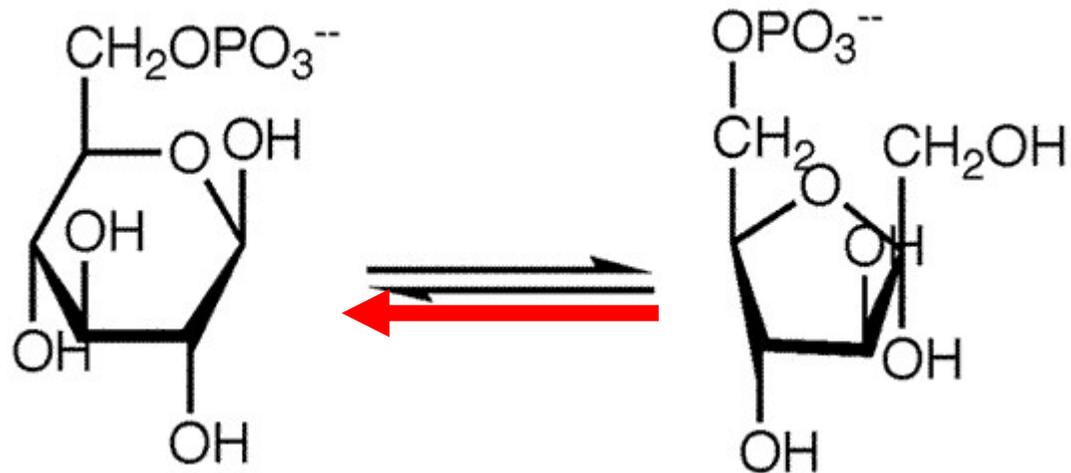
***diminuisce l'attività quando lo stato energetico è basso***

## **MODULATORI ALLOSTERICI**



**L'idrolisi del fruttosio 1,6 bisfosfato porta ad un aumento della concentrazione di fruttosio 6 fosfato**

**spingendo la reazione di isomerizzazione verso sinistra**



**Si accumula così GLUCOSIO 6 FOSFATO**

## Terzo ostacolo termodinamico da superare

ENZIMA	$\Delta G$ (kJmol <sup>-1</sup> )
<b>ESPOCHINASI</b>	<b>-33.5</b>
FOSFOGLUCOISOMERASI	-2.5
<b>FOSFOFRUTTOCHINASI</b>	<b>-22.2</b>

Il glucosio 6-P può essere idrolizzato

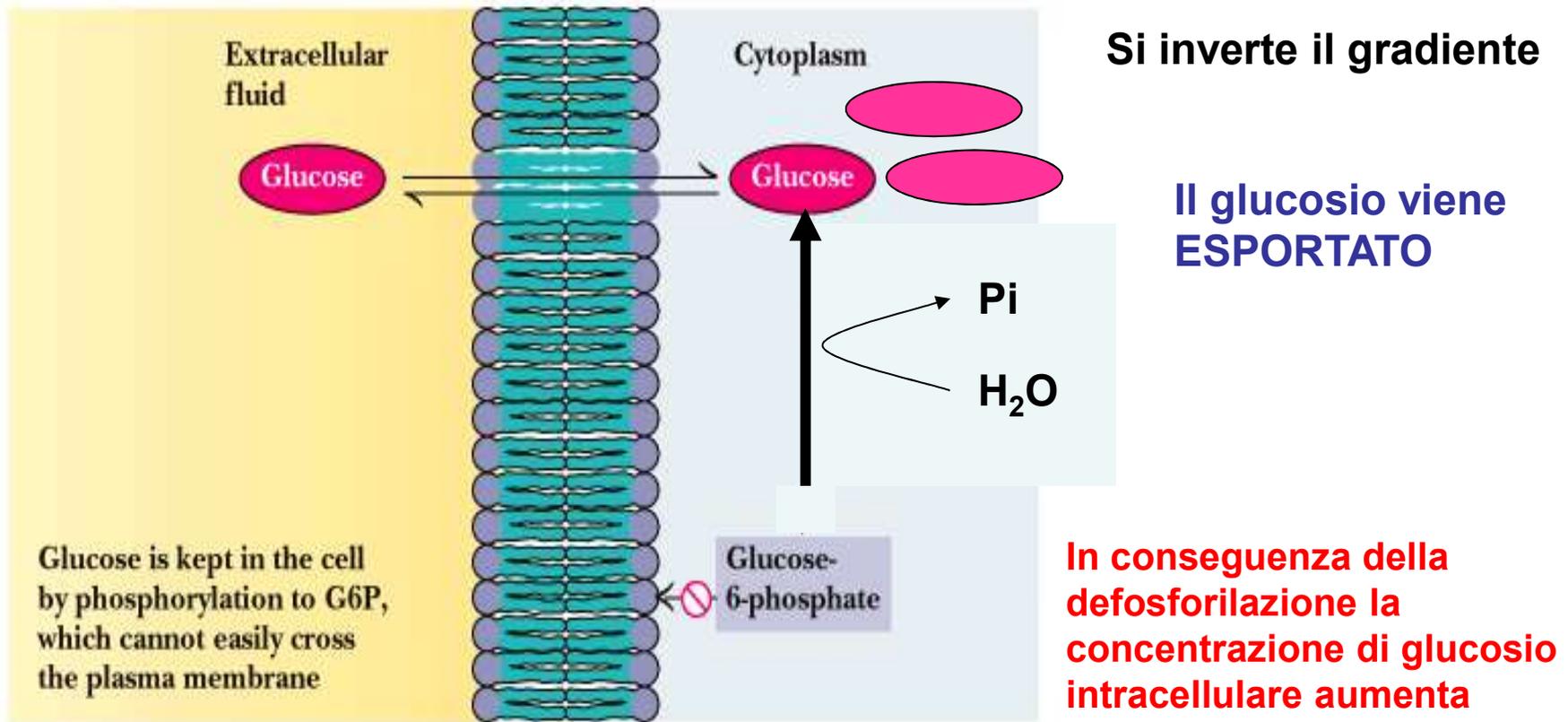


$$\Delta G'^{\circ} = -13,8 \text{ kJ/mol} = -3,3 \text{ kcal/mol}$$

☞ Reazione spontanea

L'enzima che velocizza questa reazione è la **GLUCOSIO 6 FOSFATASI**

**L'enzima è espresso SOLO nel FEGATO**



**L'enzima è espresso SOLO nel FEGATO**

**SOLO IL FEGATO PUO' ESPORTARE GLUCOSIO**

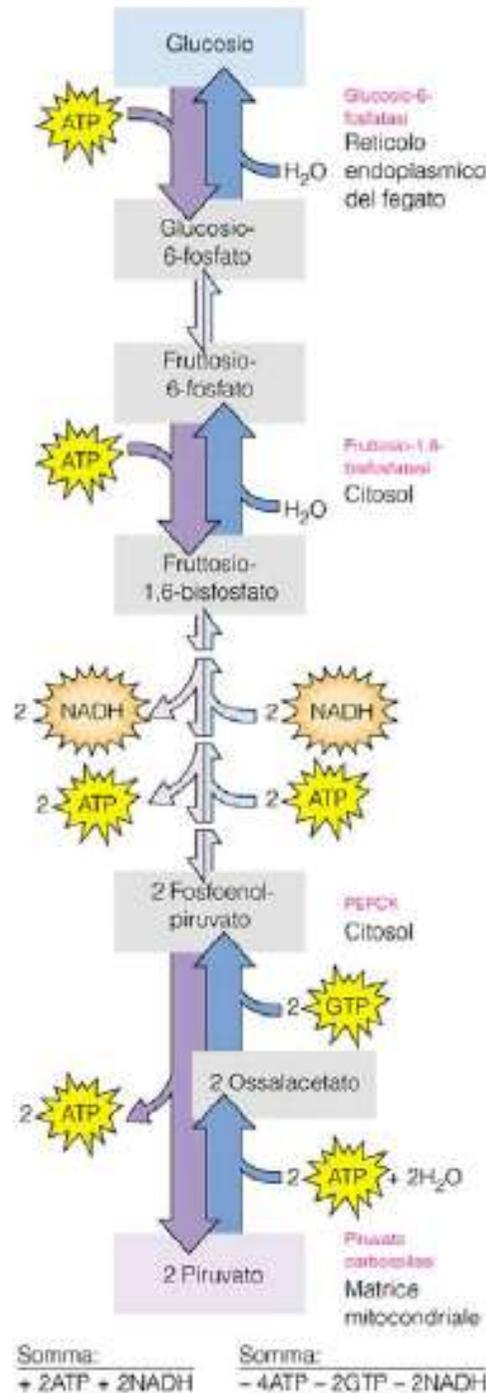
# BILANCIO ENERGETICO

## Glicolisi

+2 ATP  
+ 2 NADH\*

Fegato: navetta  
malato aspartato

7 ATP



## Gluconeogenesi

-4 ATP  
-2 GTP  
-2 NADH

11 ATP

**Glicolisi e gluconeogenesi sono regolate da 2 ormoni**

**GLUCAGONE:** peptide prodotto dalle cellule  $\alpha$  del pancreas endocrino

**INSULINA:** piccola proteina prodotta dalle cellule  $\beta$  del pancreas endocrino

**Glucagone** → ormone della fame. **Viene secreto a digiuno**, quando la glicemia è bassa. Segnala che la concentrazione di glucosio nel sangue è troppo bassa.

Tessuti bersaglio: **fegato** e tessuto adiposo → effetto **IERGLICEMIZZANTE** .

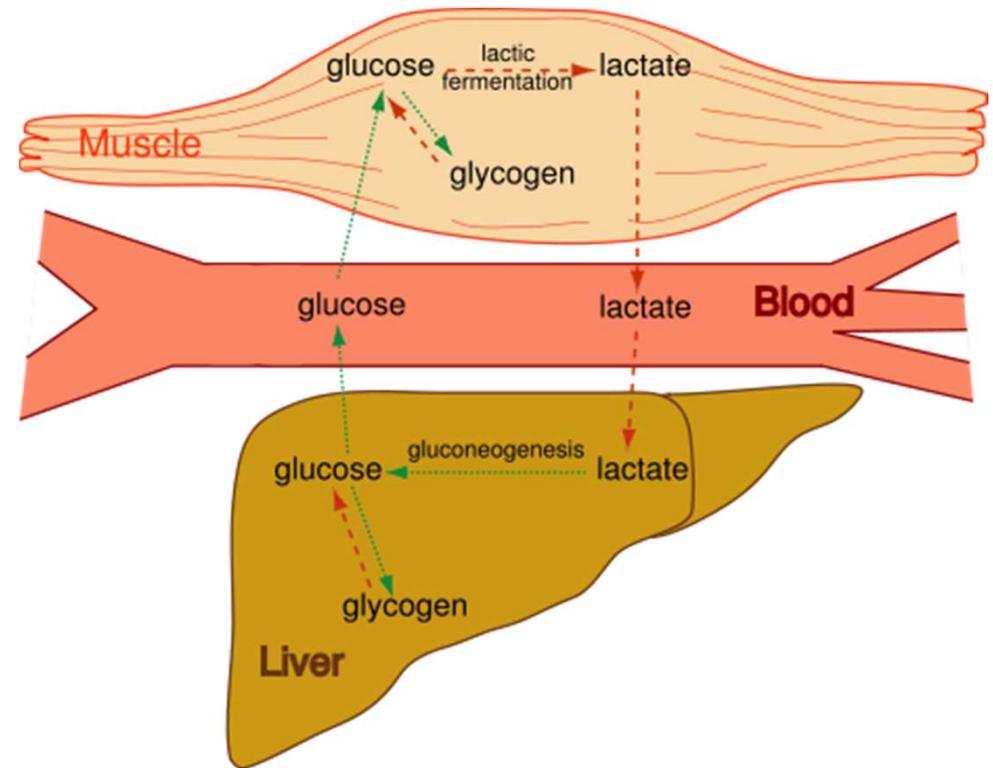
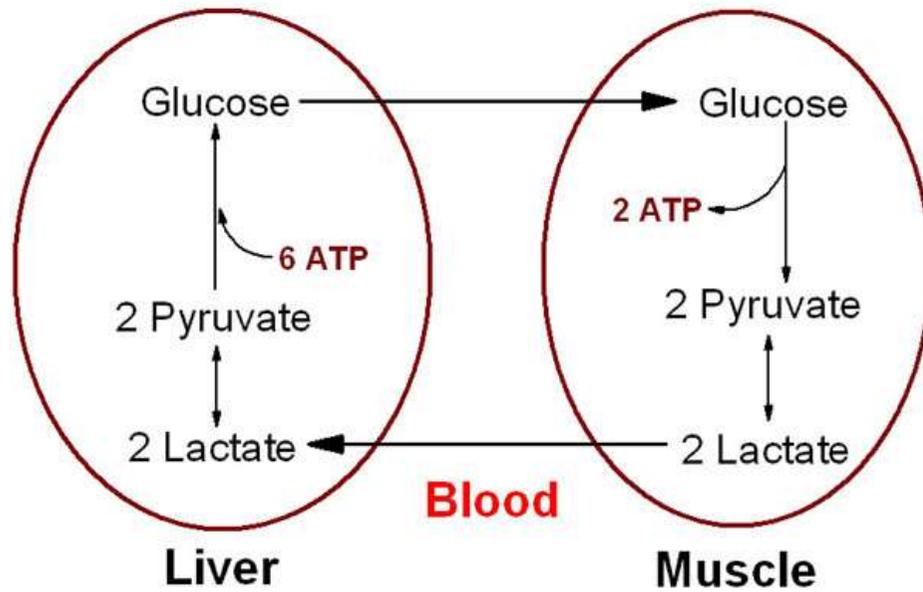
**STIMOLA LA GLUCONEOGENESI**

**Insulina** → ormone della sazietà. **Viene secreto dopo un pasto**, quando la glicemia è alta. Tessuti bersaglio : tessuto adiposo, muscolo, **fegato**. → effetto **IPOGLICEMIZZANTE**. Il glucosio viene captato con maggiore efficienza.

**STIMOLA la GLICOLISI**

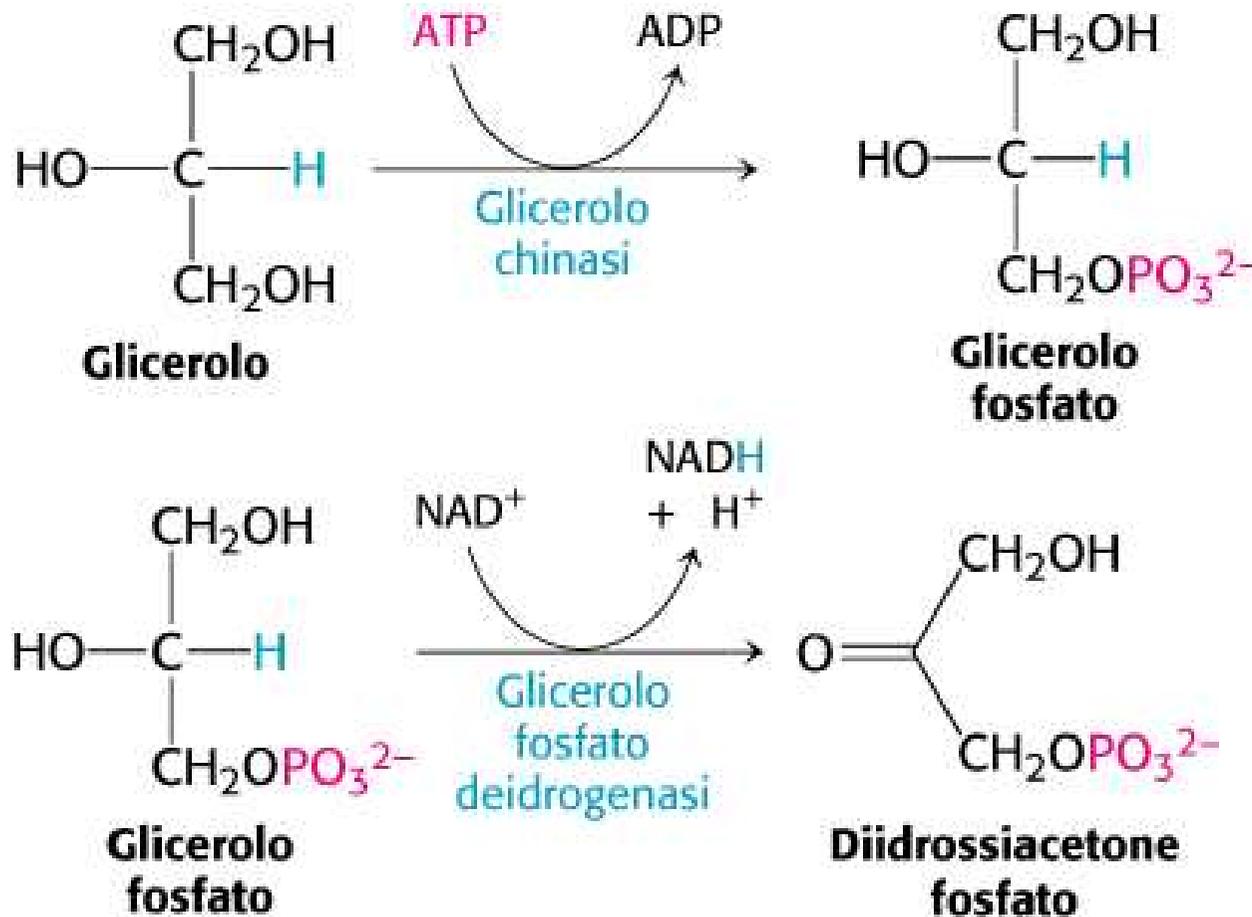
# Il Ciclo di Cori

The Cori Cycle



# UTILIZZO DEL GLICEROLO DOPO UN PASTO

Il glicerolo viene fosforilato a Glicerolo 3 Fosfato



E poi ossidato a Diidrossiacetone fosfato

