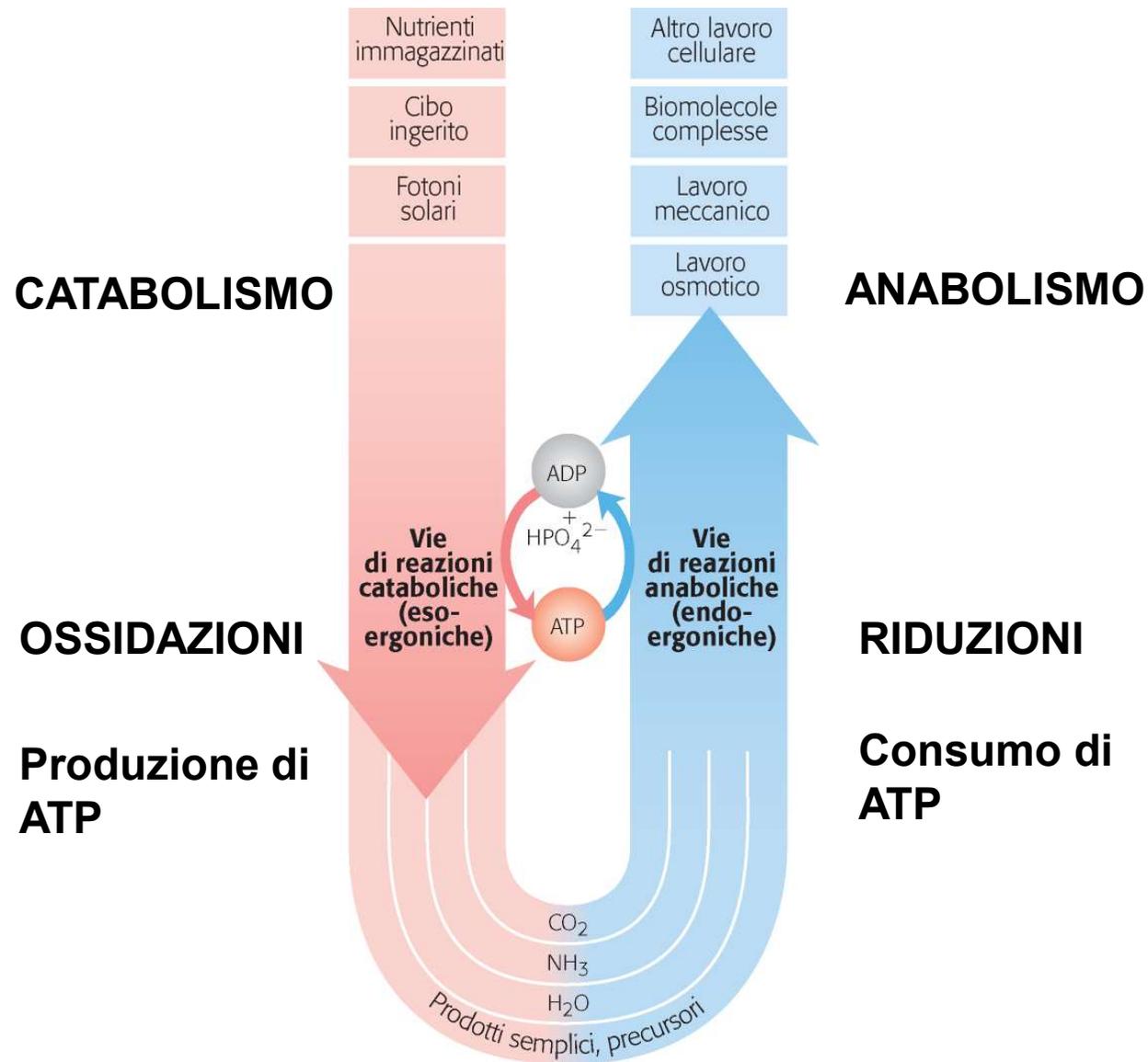


GLUCONEOGENESI

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

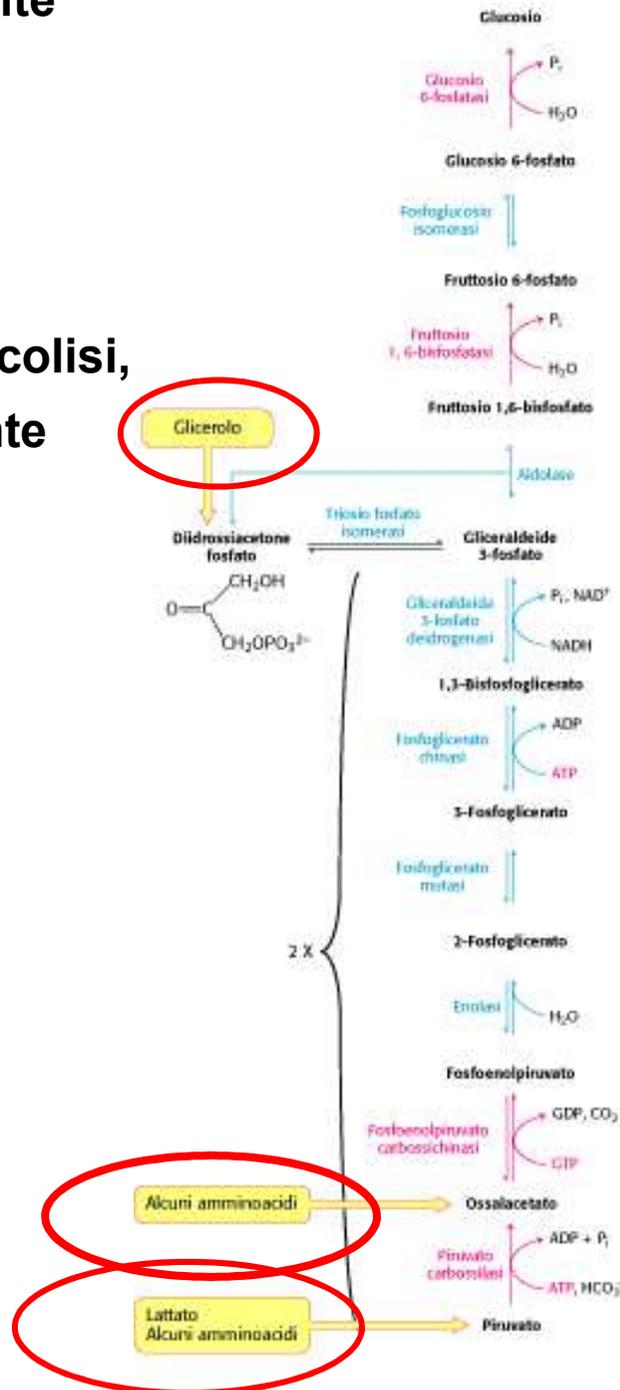
☞ **NEL FEGATO (85%)**

☞ **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	ΔG (kJmol ⁻¹)	
ESPOCHINASI	-33.5	
FOSFOGLUCOISOMERASI	-2.5	
FOSFOFRUTTOCHINASI	-22.2	
ALDOLASI	-1.3	
TRIOSO FOSFATO ISOMERASI	+2.5	
GLICERALDEIDE-3P DEIDROGENASI	-1.7	
FOSFOGLICERATO CHINASI	-1.8	
FOSFOGLICERATO MUTASI	0.8	
ENOLASI	-3.3	
PIRUVATO CHINASI	-16.7	

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



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

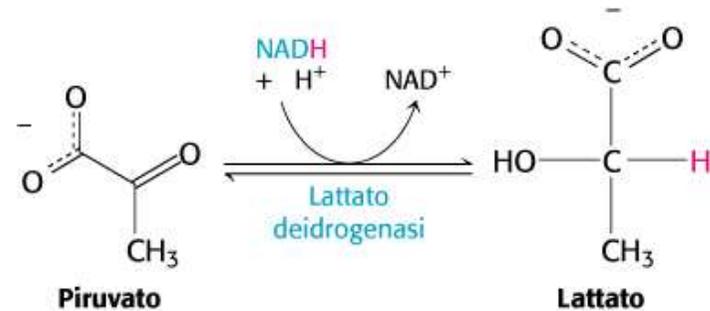


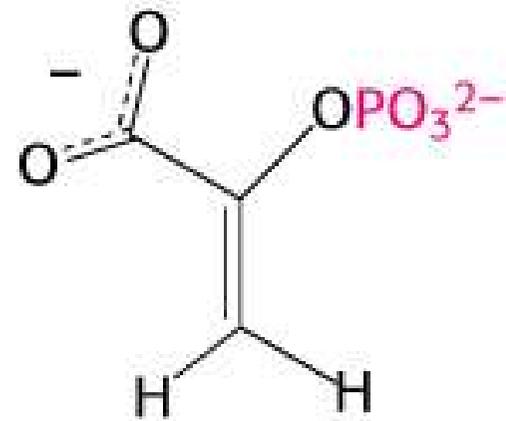
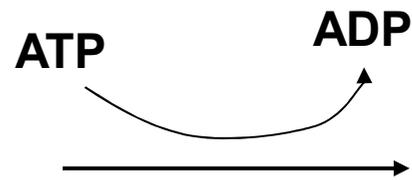
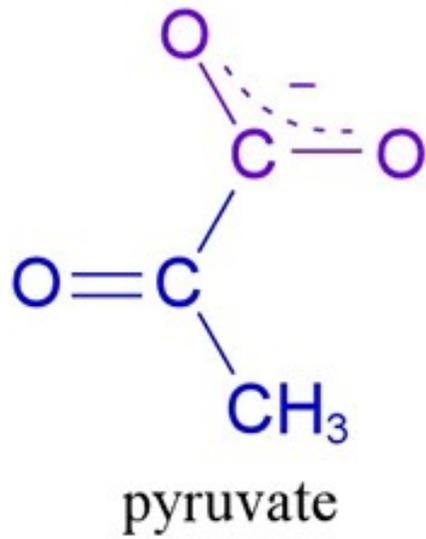
**La gluconeogenesi NON è l'inverso della glicolisi
(pur condividendone il 70% delle reazioni)**

Origini del piruvato

Piruvato:

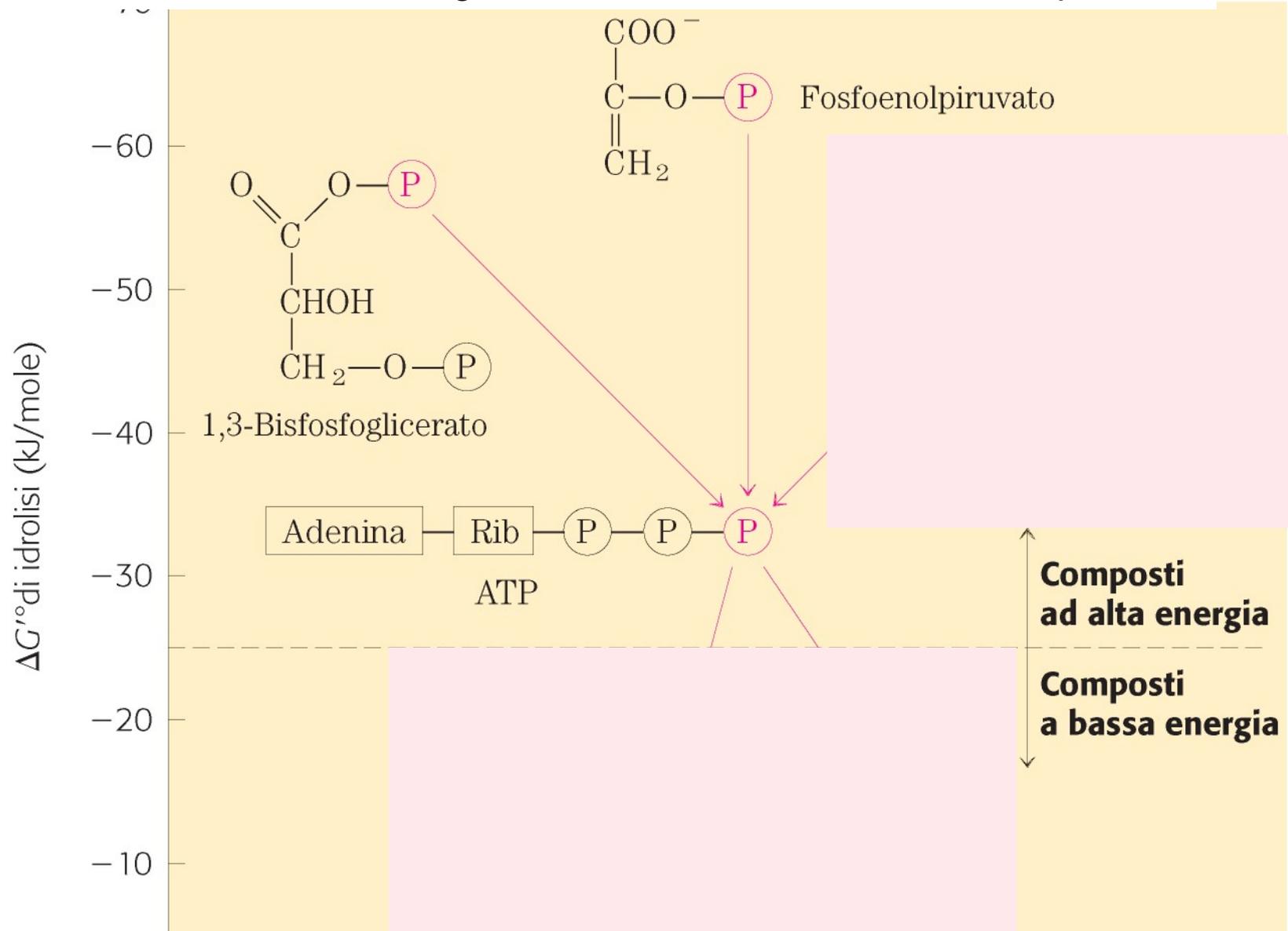
1. Dal lattato prodotto dal **muscolo scheletrico** in carenza di ossigeno (*la gluconeogenesi avviene nel fegato*)
2. Dalla glicolisi anaerobia dei globuli rossi
3. Dagli scheletri carboniosi degli **aminoacidi Ala, Cys, Ser, Gly** assunti con la dieta o derivati dalla degradazione delle proteine muscolari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





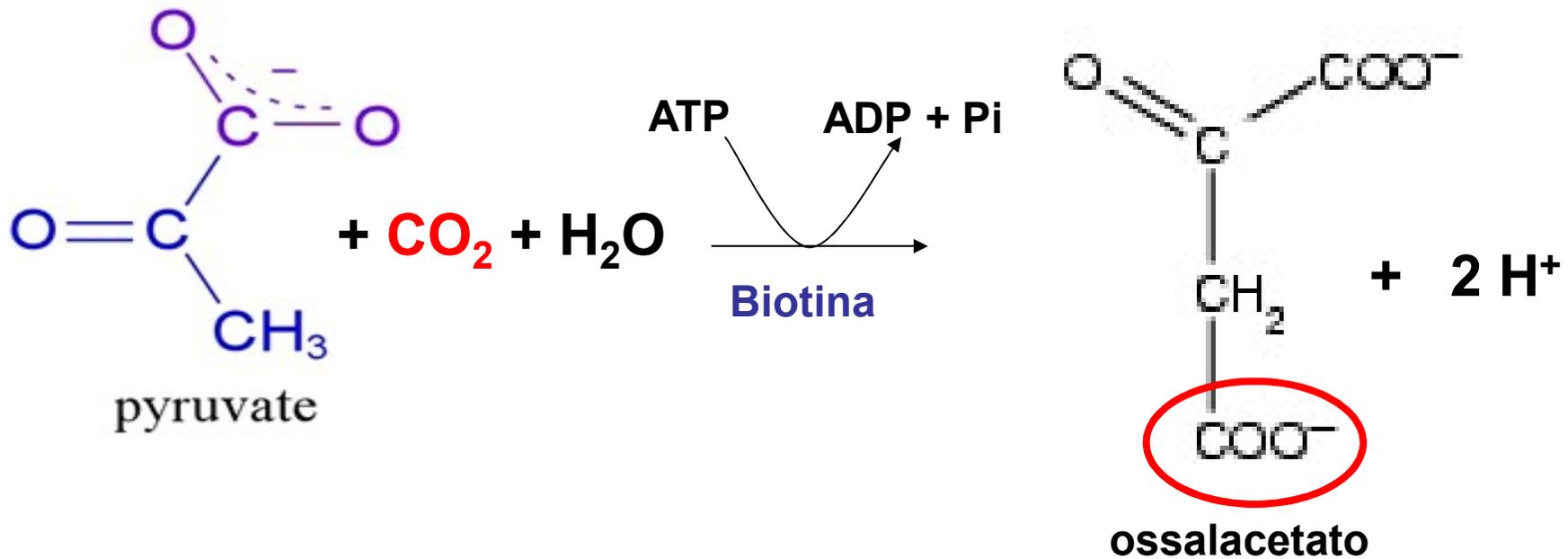
Fosfoenolpiruvato

$\Delta G'^{\circ} = -61,9 \text{ kJ/mole}$ 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**



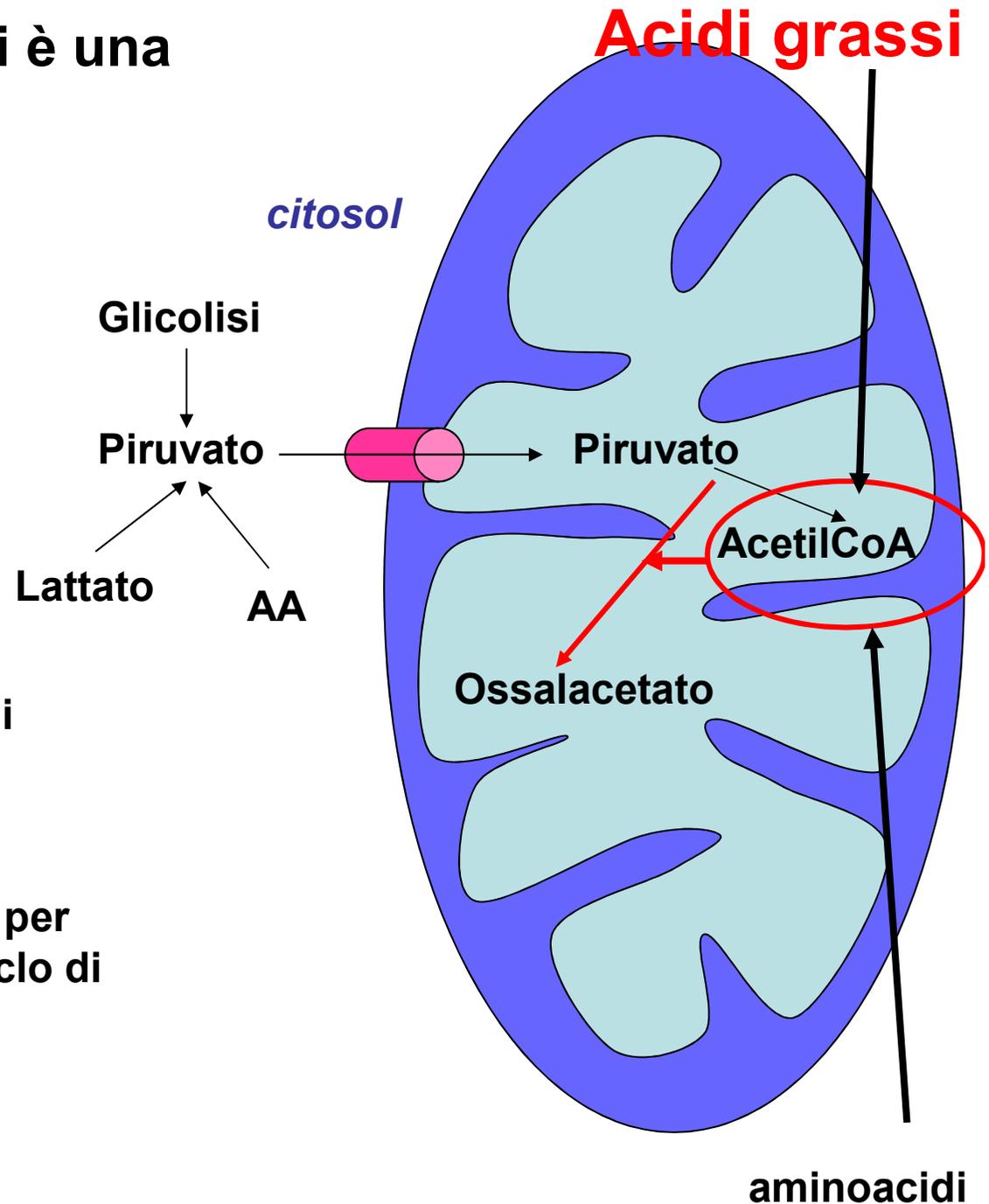
BIOTINA: coenzima necessario nelle reazioni di carbossilazione

La Piruvato Carbossilasi è una proteina Mitochondriale

L'Acetil CoA è un suo attivatore allosterico

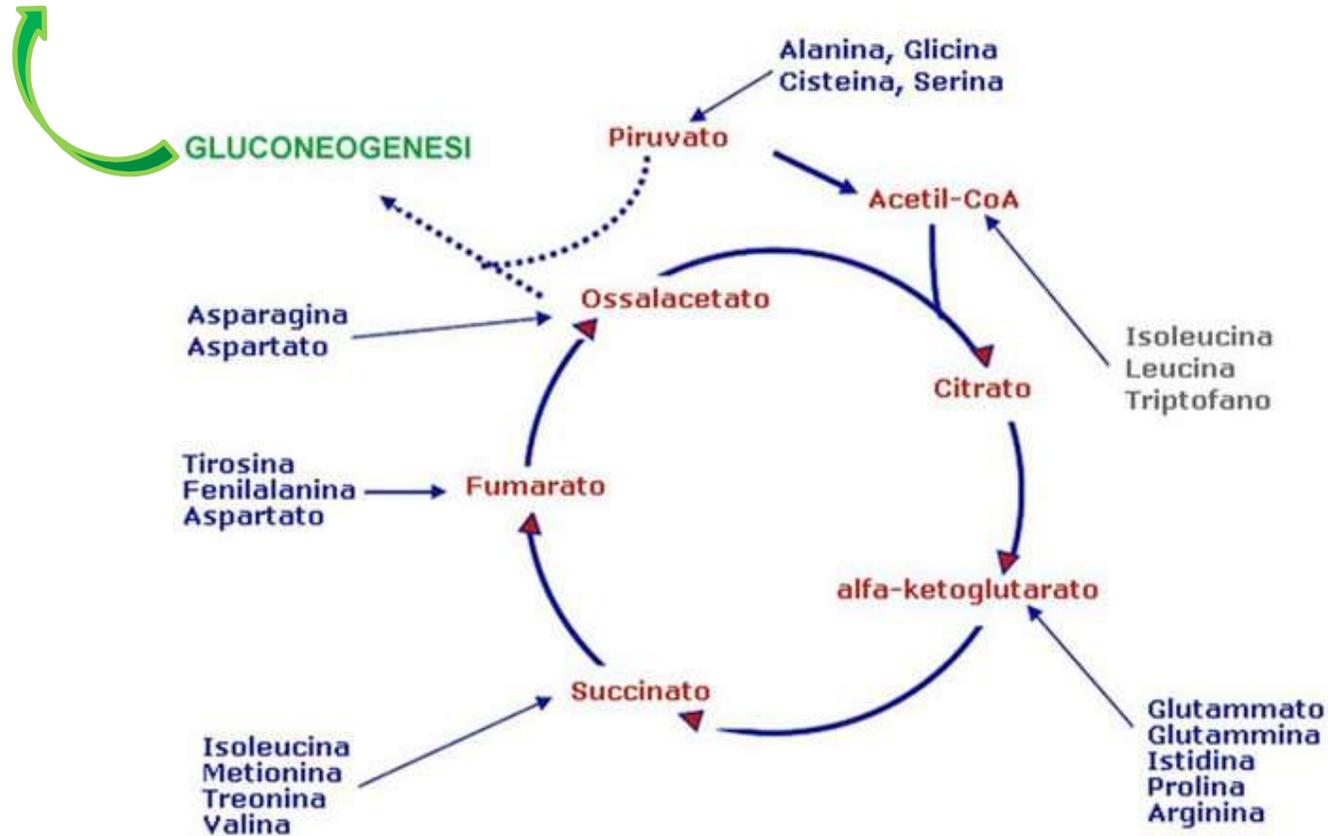
Se sono presenti alte concentrazioni di Acetil CoA (ottenuto dalla degradazione di AA o di Acidi Grassi)

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



FEGATO

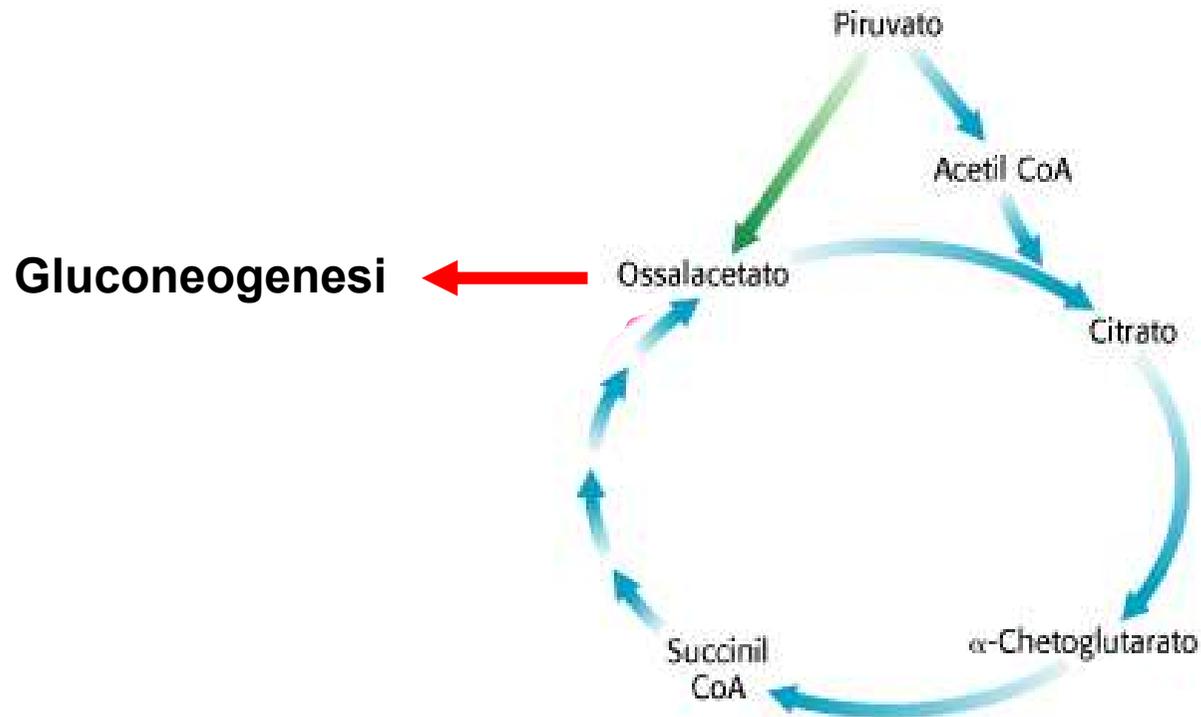
Esportazione di glucosio

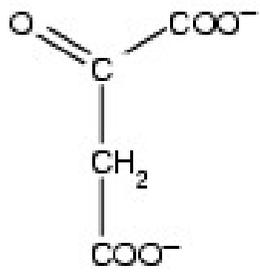


A differenza degli acidi grassi, gli aminoacidi possono trasformarsi in glucosio, disponibile per tutto l'organismo

L'ossalacetato prodotto dalla Piruvato Carbossilasi può:

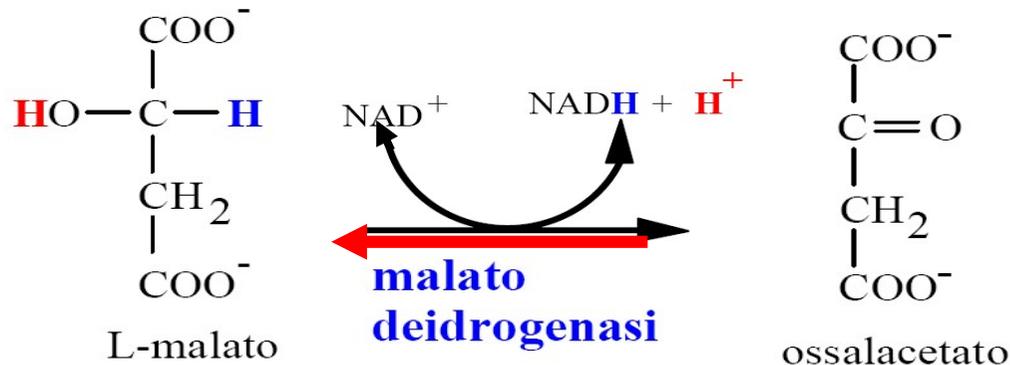
- a. Essere utilizzato nel Ciclo di Krebs (reazione di riempimento)
- b. Essere transaminato ad aspartato
- c. Essere ridotto a malato (ed eventualmente uscire dal mitocondrio)
- d. Essere utilizzato nella **GLUCONEOGENESI**



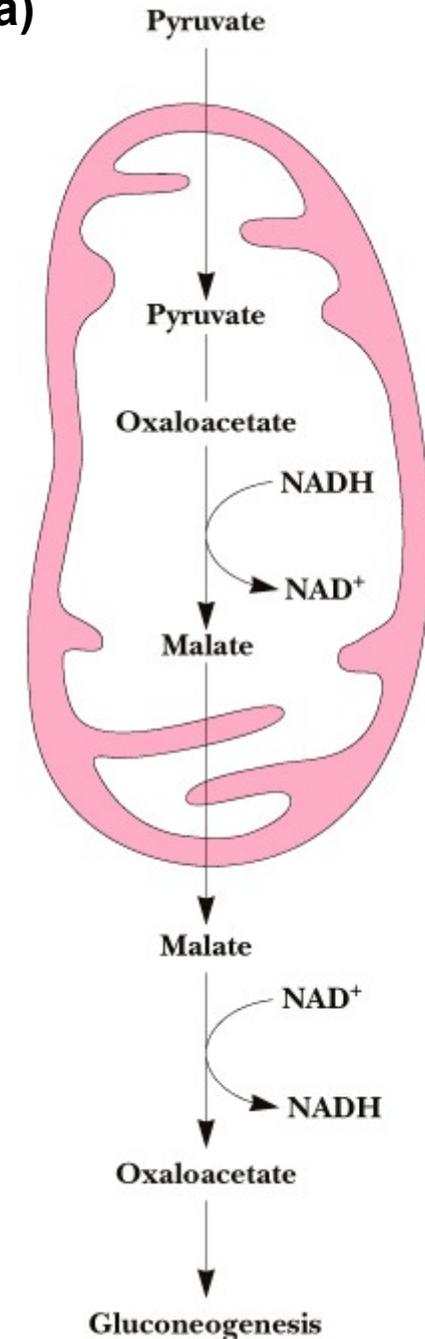


**L'Ossalacetato non può uscire dal mitocondrio
(non esistono trasportatori per questo metabolita)**

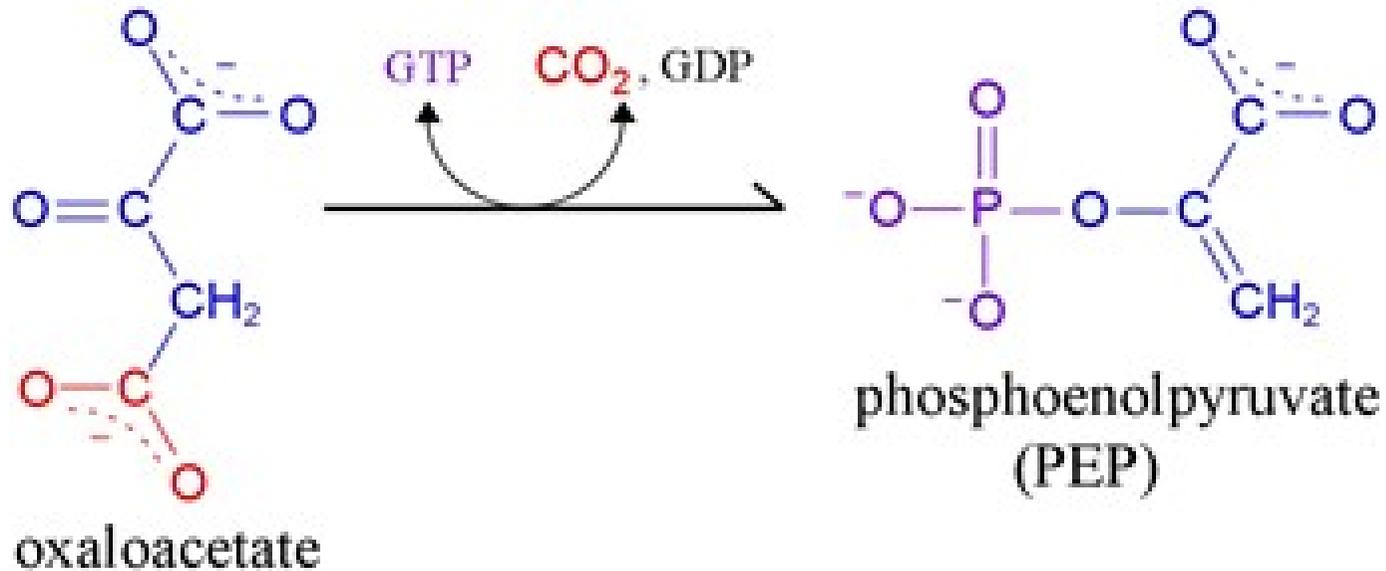
Viene ridotto a malato all'interno del mitocondrio dalla malato deidrogenasi NADH dipendente.



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

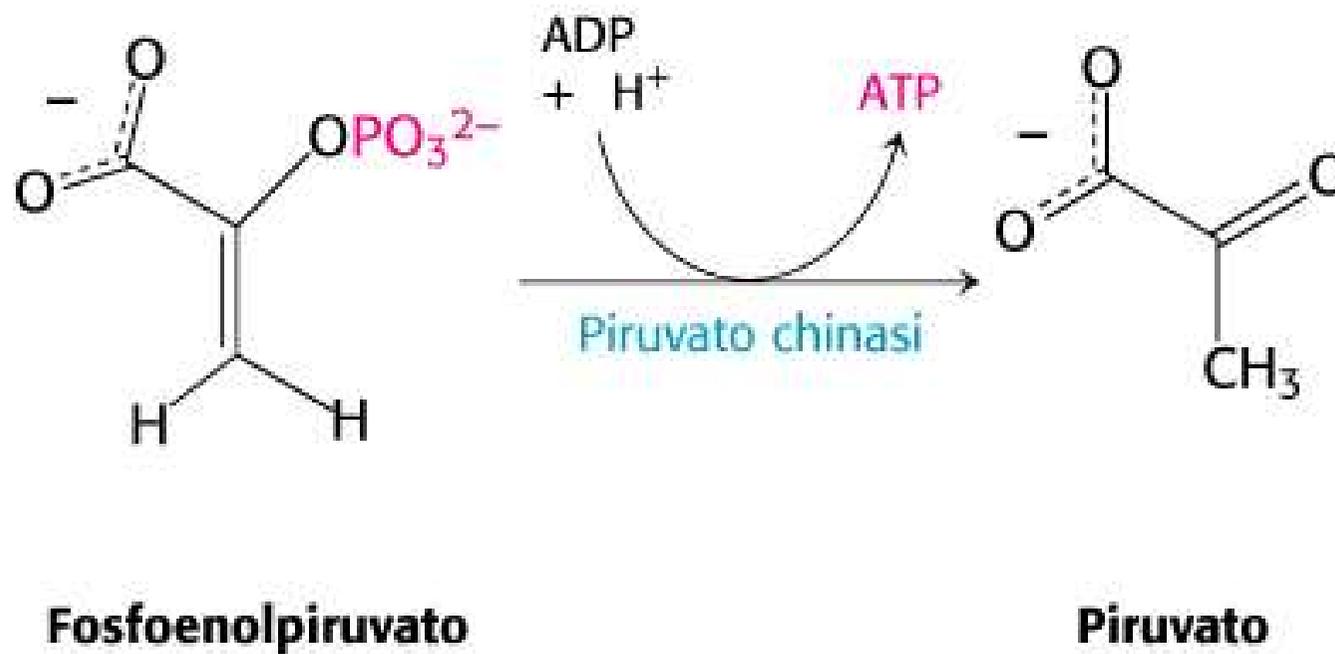


L'ossalacetato viene decarbossilato a Fosfoenolpiruvato

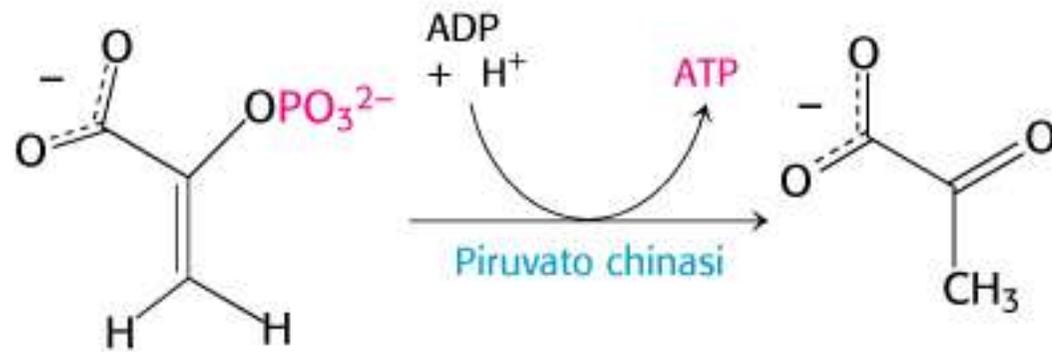


Fosfoenolpiruvato carbossichinasi
(PEPCK)

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

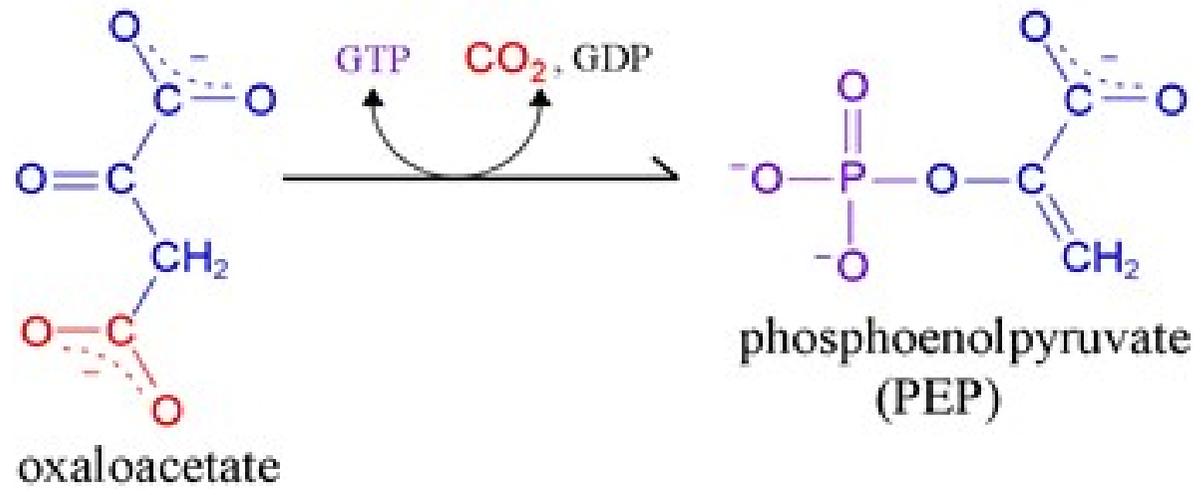


$\Delta G'^{\circ} = - 61,9 \text{ kJ/mole}$ è l'energia liberata dall'idrolisi del Fosfoenolpiruvato

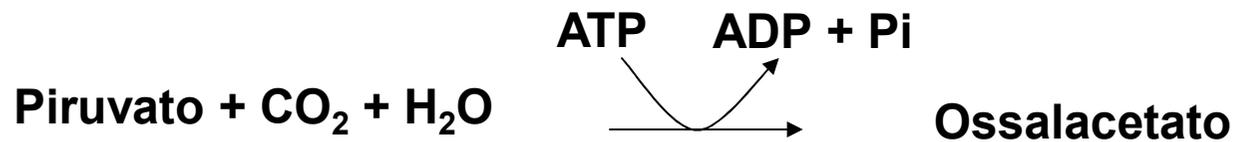


Fosfoenolpiruvato

Piruvato



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



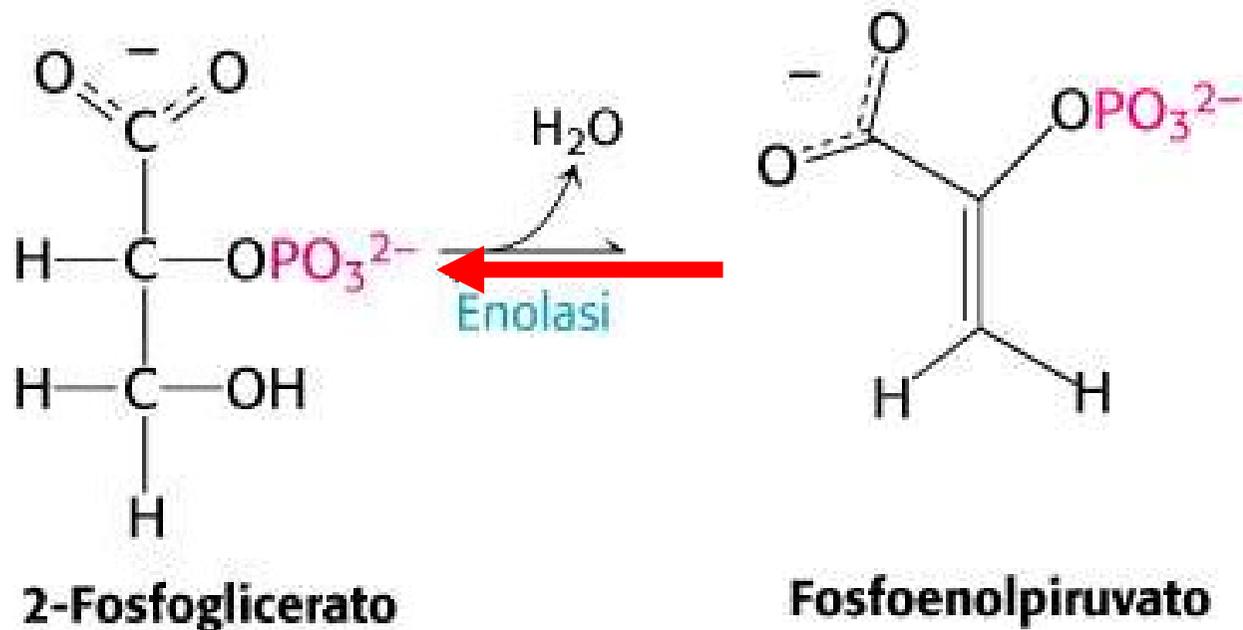
PIRUVATO CARBOSSILASI



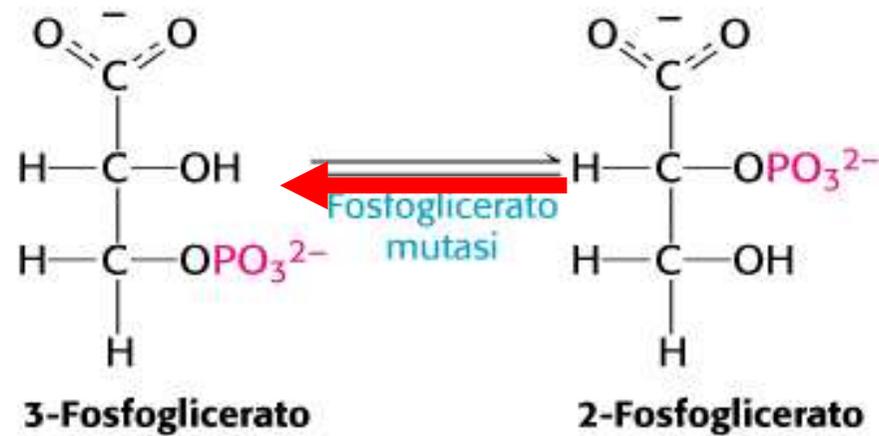
FOSFOENOLOPIRUVATO CARBOSSI CHINASI

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

Idratazione del PEP

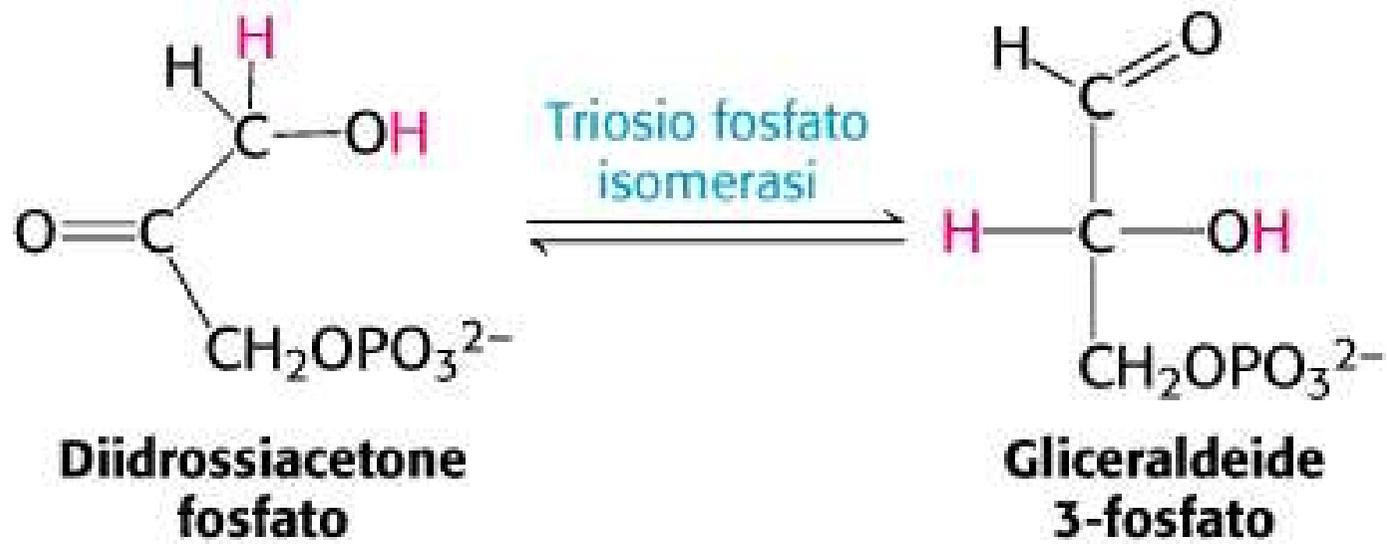


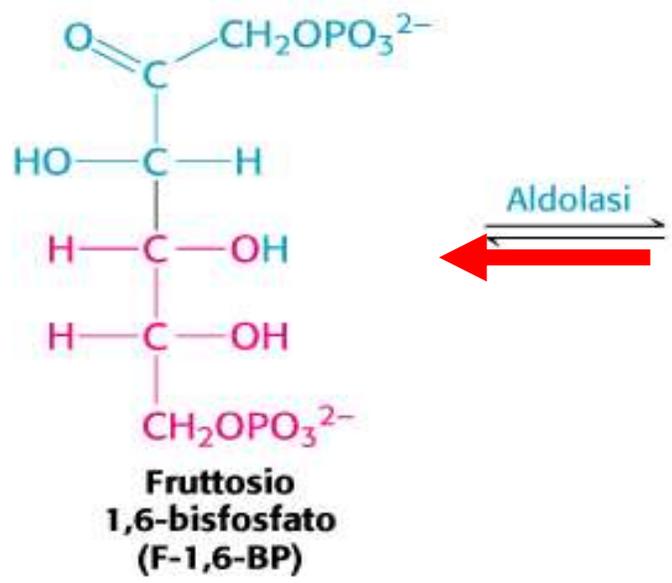
Isomerizzazione del 2PG



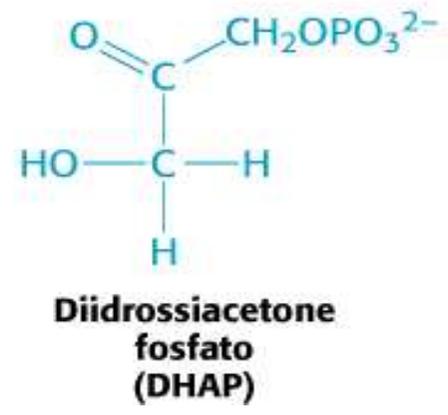
Sintesi dell'1-3 BPG







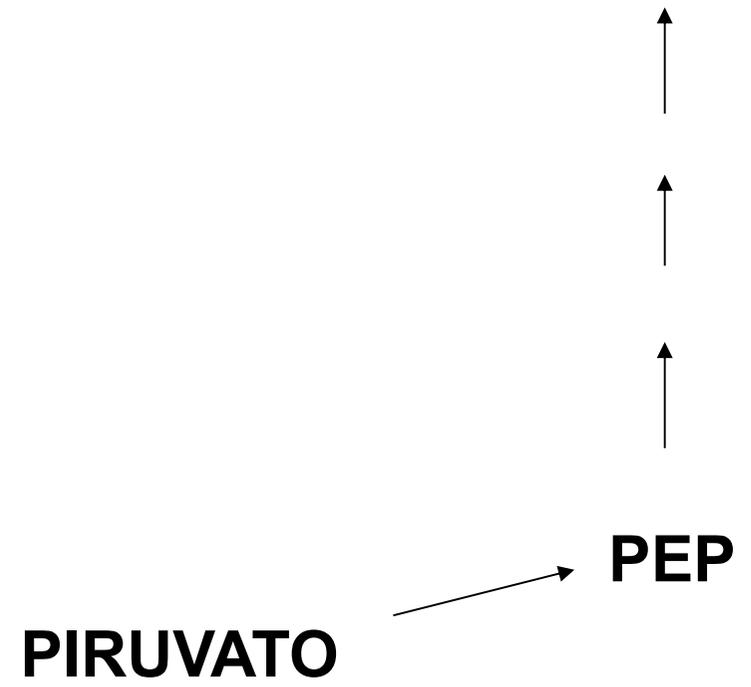
$\xrightleftharpoons{\text{Aldolasi}}$
←



+

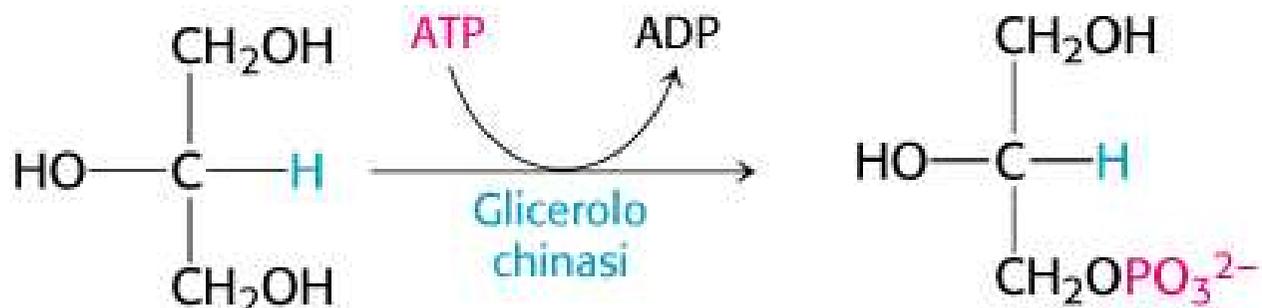


**Sintesi di Fruttosio 1,6 bisfosfato:
Condensazione aldolica**



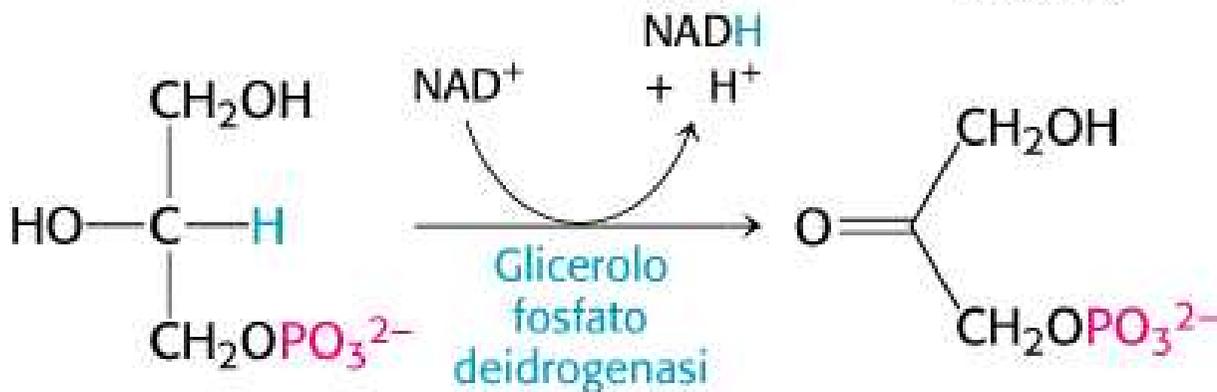
Ingresso del glicerolo nella GLUCONEOGENESI

Il glicerolo viene fosforilato a Glicerolo 3 Fosfato



Glicerolo

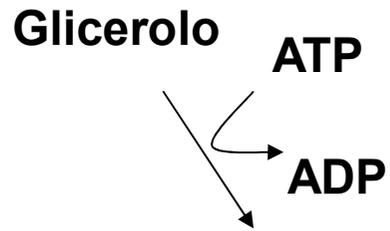
**Glicerolo
fosfato**



**Glicerolo
fosfato**

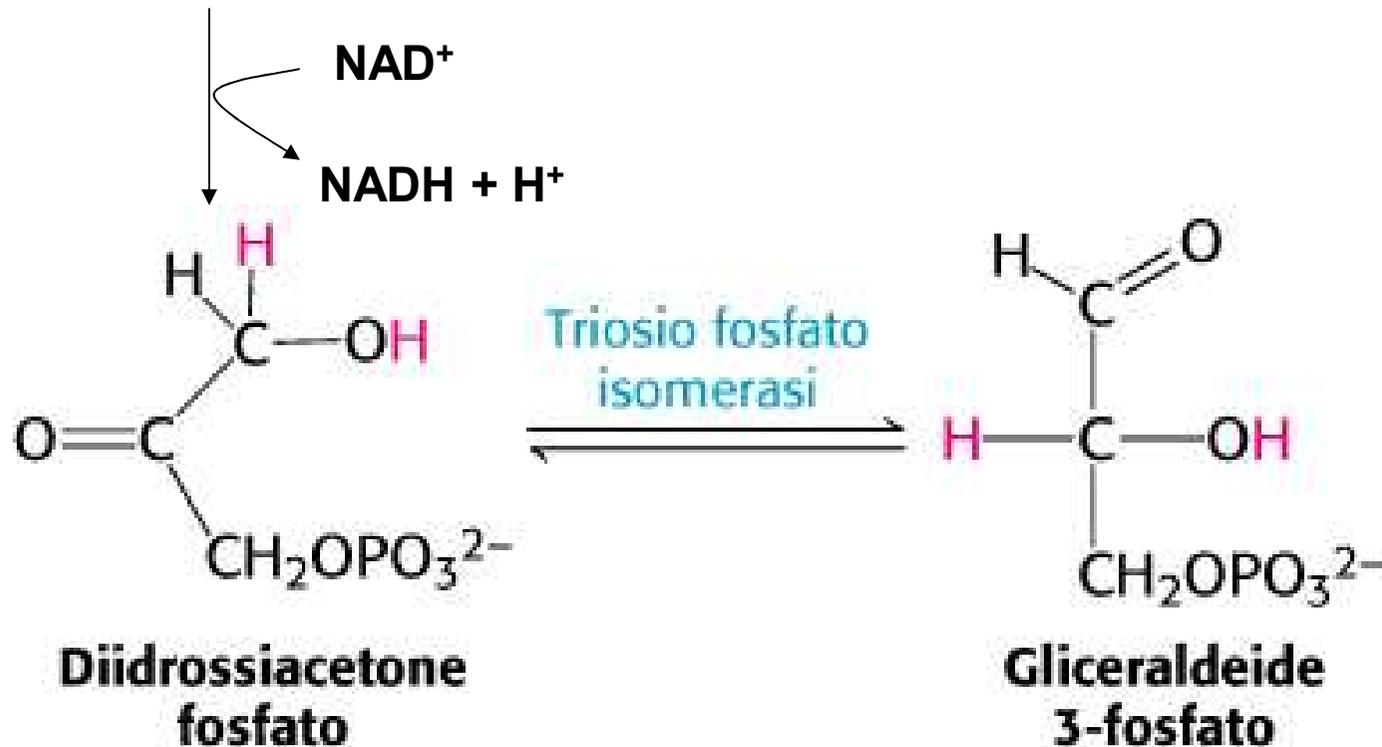
**Diidrossiacetone
fosfato**

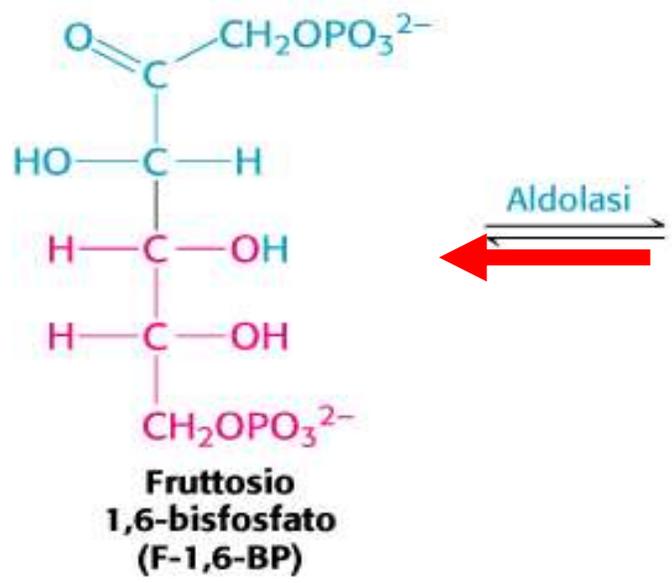
**E poi ossidato
a Diidrossiacetone
fosfato**



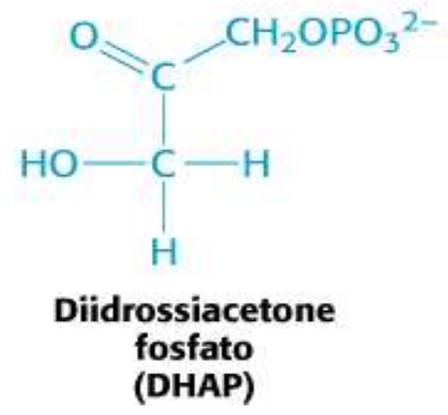
L'aumento di Diidrossiacetone fosfato determina un simultaneo aumento anche di Gliceraldeide 3 fosfato.

Glicerolo 3 fosfato





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



+



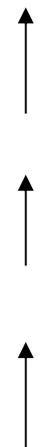
↑
Glicerolo 3 Fosfato

↑
Glicerolo

↑
PIRUVATO

↑
PEP

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

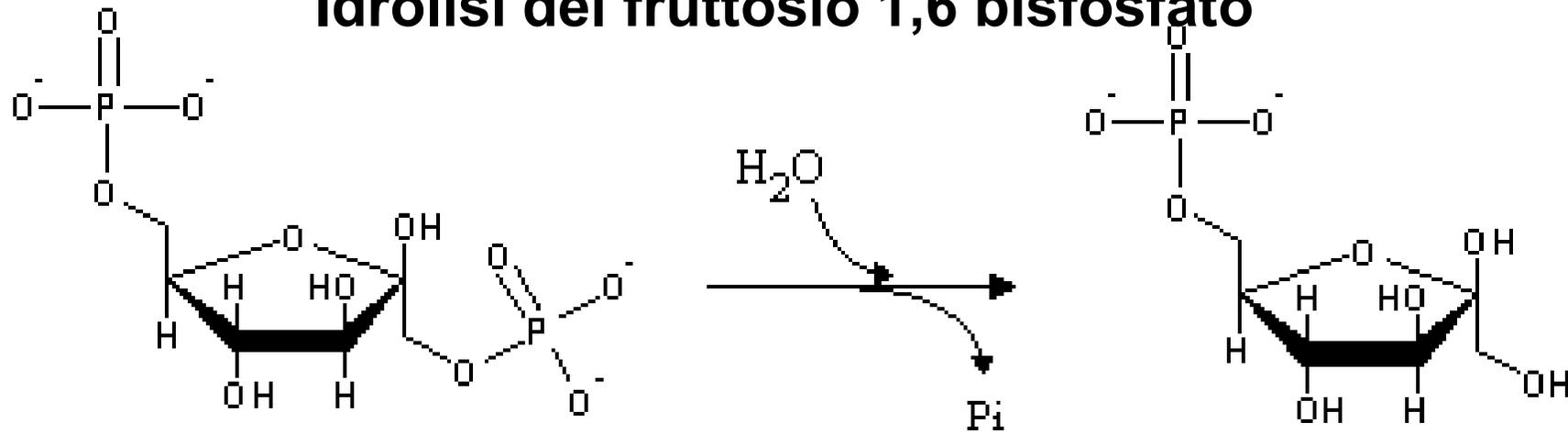


Secondo ostacolo termodinamico da superare



ENZIMA	ΔG (kJmol ⁻¹)
ESOCINASI	-33.5
FOSFOGLUCOISOMERASI	-2.5
FOSFOFRUTTOCHINASI	-22.2
ALDOLASI	-1.3
TRIOSO FOSFATO ISOMERASI	+2.5
GLICERALDEIDE-3P DEIDROGENASI	-1.7

Idrolisi del fruttosio 1,6 bisfosfato



Frutose-1,6-BP

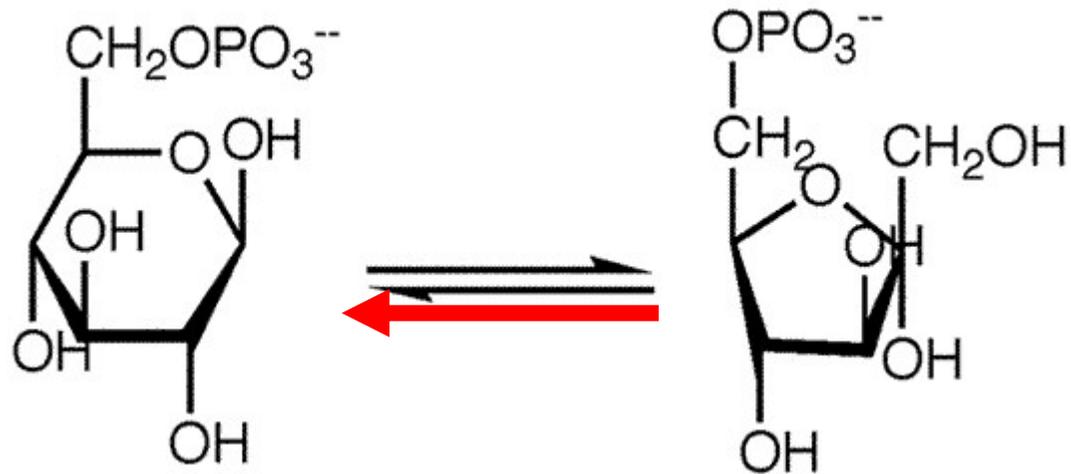
Frutose-6-P

Fruttosio 1,6 *bis*fosfatasi

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

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	ΔG (kJmol ⁻¹)
ESOCINASI	-33.5
FOSFOGLUCOISOMERASI	-2.5
FOSFOFRUTTOCHINASI	-22.2

Il glucosio 6-P può essere idrolizzato

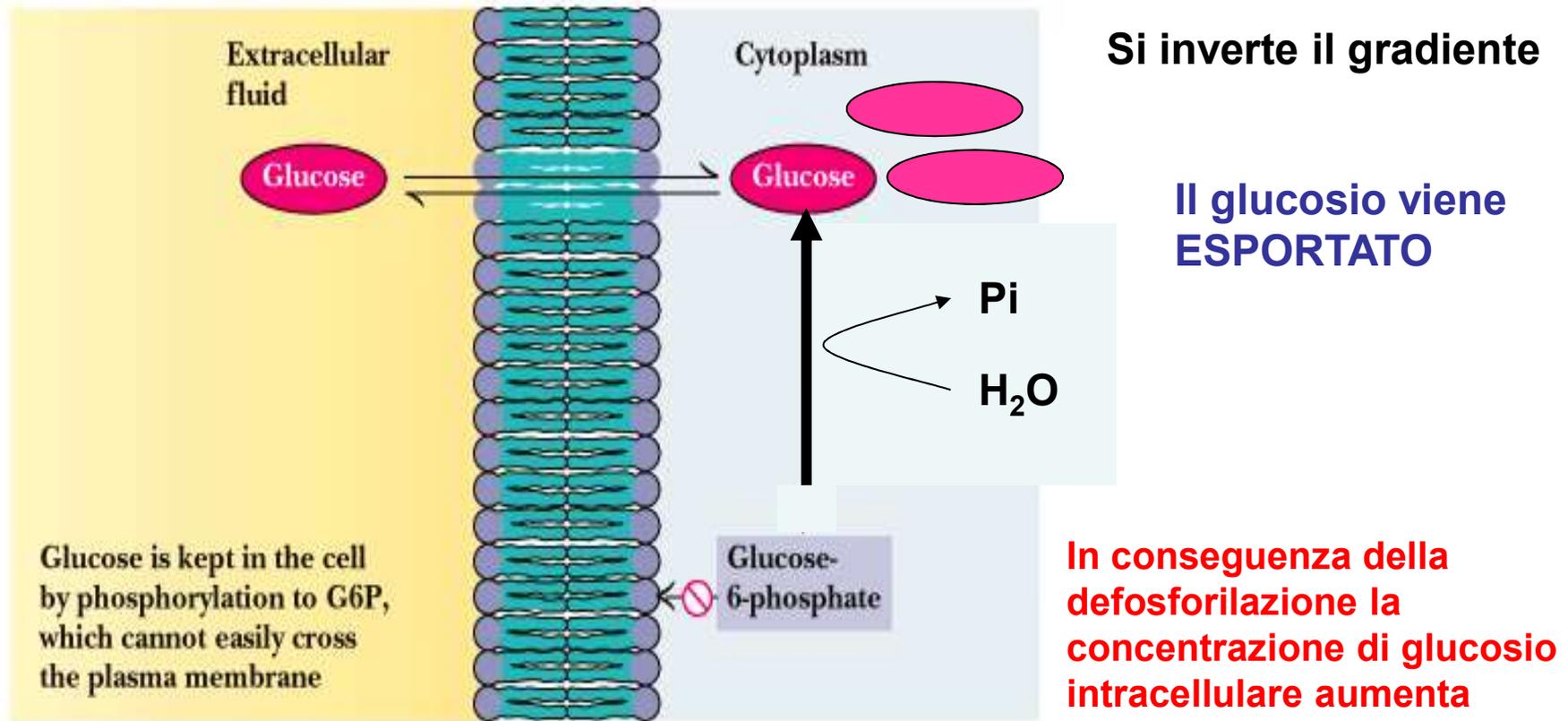


$$\Delta G'^{\circ} = -13,8 \text{ kJ/mol} = -3,3 \text{ kcal/mol}$$

☞ 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

Glicolisi e gluconeogenesi sono regolate da 2 ormoni

GLUCAGONE: peptide prodotto dalle cellule α del pancreas endocrino

INSULINA: piccola proteina prodotta dalle cellule β 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

