

# Modulo 7

## Il metabolismo del glucosio: glicolisi e gluconeogenesi

CdS in MCdS in Medicina e chirurgia ,  
Odontoiatria e protesi dentaria 2025-26

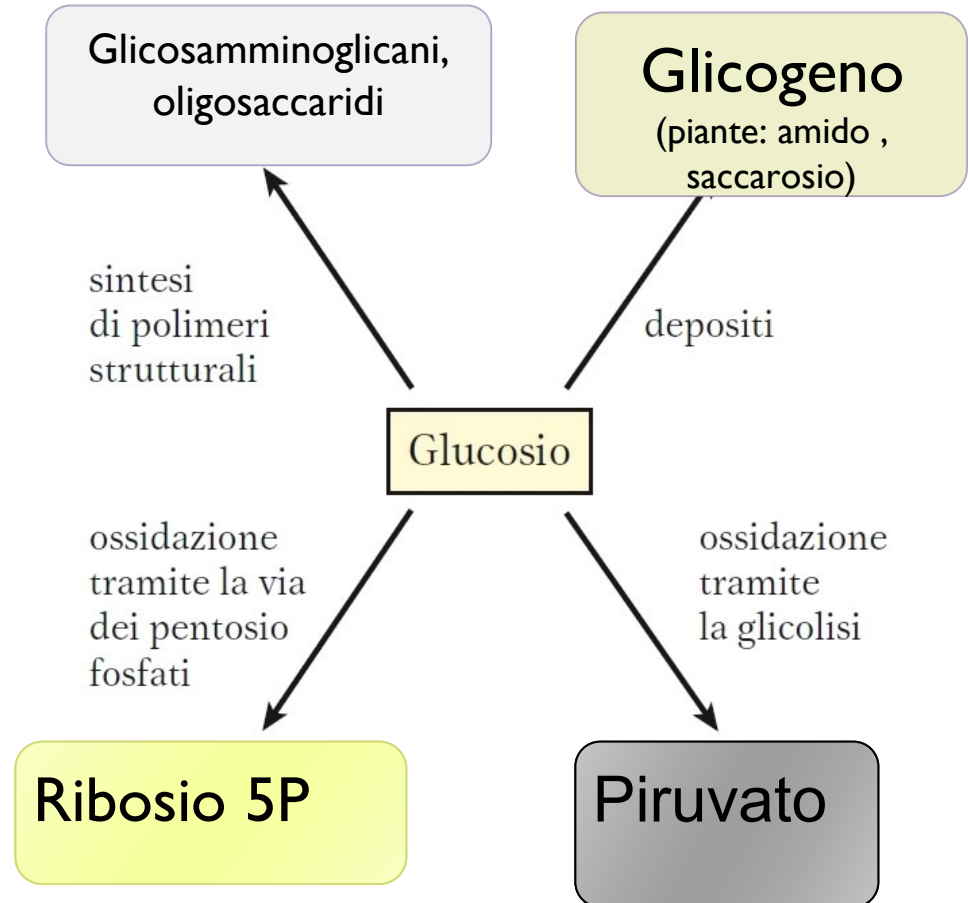
# Vie di utilizzo del glucosio

Il glucosio occupa una posizione centrale nel metabolismo: è sia il principale **combustibile** energetico, sia un **precursore** fondamentale per le biosintesi.

Origine del glucosio: Deriva principalmente dalla digestione di amido (polisaccaride) e disaccaridi (saccarosio, lattosio).

I monosaccaridi vengono assorbiti dall'epitelio intestinale e immessi nel circolo ematico.

4 differenti destini metabolici nelle cellule:



# La glicolisi: una via universale ed antica

La glicolisi (glykys: dolce; lysis: scissione) è la via metabolica più conservata in natura, identica dai batteri all'uomo. È il modello fondamentale per comprendere come la cellula estrae energia.

Localizzazione: Avviene interamente nel **citoplasma** di **tutte le cellule**.

Condizioni: È un processo anaerobico (non richiede ossigeno). Può rappresentare la parte iniziale di un processo ossidativo successivo.

Funzione: Fornisce energia immediata (**ATP**), potere riducente (**NADH**) e precursori biosintetici.

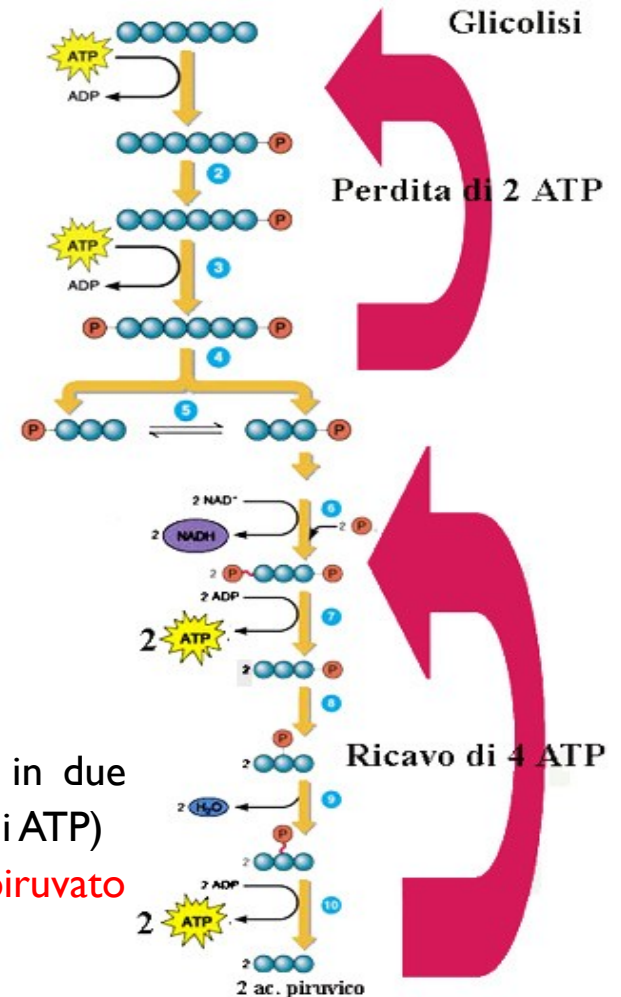
Bilancio Netto: Una molecola di **Glucosio** (C6) viene scissa in due molecole di **Piruvato** (C3).

Consiste di 10 reazioni sequenziali, suddivise in:

**Fase preparatoria** (investimento): il **glucosio** è convertito in due molecole di trioso **gliceraldeide3P** (consumate 2 molecole di ATP)

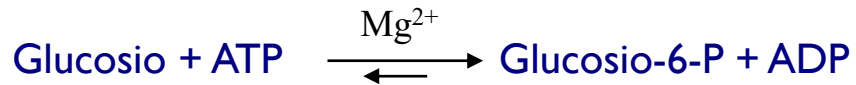
**Fase di guadagno energetico**: i triosi vengono ossidati a **piruvato** vengono prodotte 4 molecole di ATP e 2 di NADH

Tutti gli intermedi, eccetto il primo e l'ultimo sono fosforilati



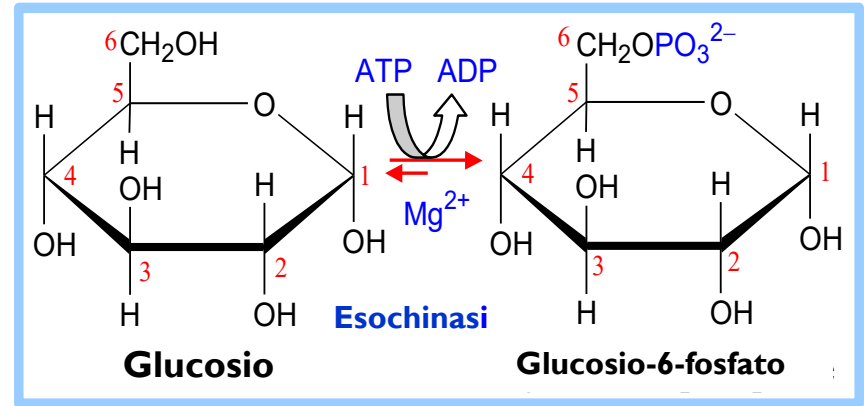
# Reazioni 1 e 2: conversione del glucosio a Fruttosio-6-P

1) La **esochinasi** converte il glucosio a **glucosio-6- fosfato** (4 isoforme, Il fegato contiene l' esochinasi IV chiamata **glucochinasi**).



Il Glucosio-6P viene intrappolato nella cellula, non può essere esportato

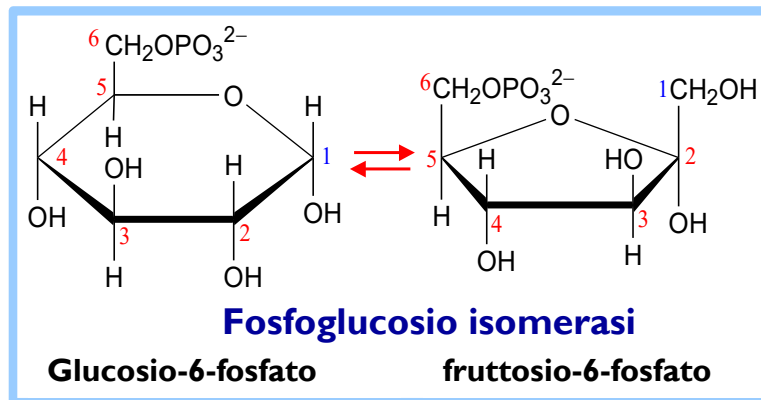
In quasi tutte le reazioni che coinvolgono l'ATP il vero substrato dell'enzima è il complesso  $\text{Mg:ATP}^{2-}$ . Una carenza porta a problemi energetici => "stanchezza"



$$\Delta G^{\circ} = -16,7 \text{ kJ mol}^{-1}$$

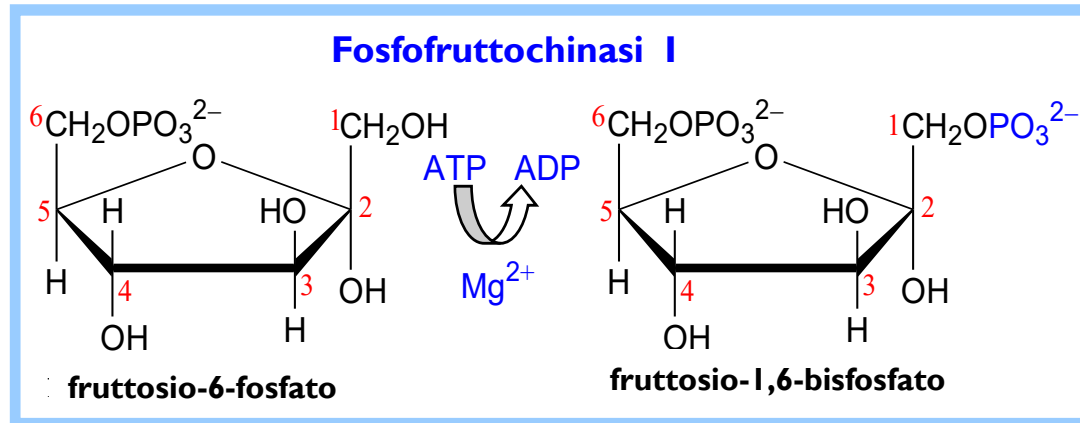
2) Isomerizzazione del G-6-P a F-6-P

Converte un aldoso in chetoso. Prepara la molecola per una seconda fosforilazione



$$\Delta G^{\circ} = 1,7 \text{ kJ mol}^{-1}$$

# Reazione 3: Fosforilazione del F-6-P a fruttosio-1,6-BP

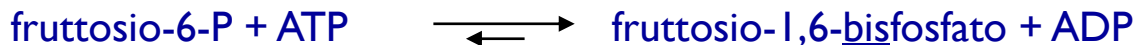


$$\Delta G^{\circ} = -14,2 \text{ kJ mol}^{-1}$$

In condizioni cellulari è una reazione irreversibile

Una seconda molecola di ATP dona un fosfato formando **Fruttosio-1,6-bisfosfato**.

### 3. Fosfofruttochinasi I (**PFK-I**):



La fosfofruttochinasi è un **enzima allosterico** (tetramero di 340 kDa), ed è il **principale punto di regolazione** che condiziona il flusso metabolico della glicolisi.

Se [ATP] è elevata → PFK-I è inibita, altrimenti viene attivata.

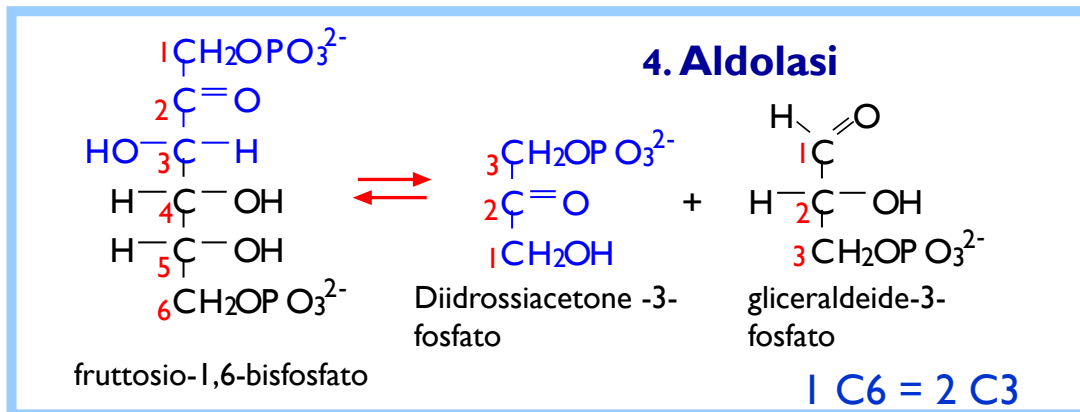
**Nel fegato:** Fosfofruttochinasi II (PFK-2) che produce il **fruttosio 2,6-bisfosfato**, un **metabolita** prodotto a solo scopo regolativo

# Reazioni 4-5: Scissione del fruttosio-1,6-BP in gliceraldeide 3P

## 4. Fruttosio-1,6-bisfosfato aldolasi (o aldolasi = liasi)



La reazione è una **scissione aldolica**, facilmente reversibile ottenendo una condensazione aldolica.



La rottura tra C3 e C4 è favorita dal C=O sul C2 e il legame covalente con l'enzima.

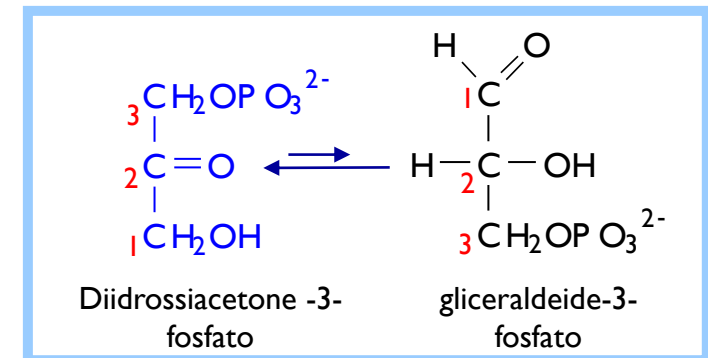
Nelle condizioni cellulari la bassa concentrazione dei 2 triosi prodotti, spinge la reazione nella direzione della scissione.

$$\Delta G^\circ = 23,8 \text{ kJ mol}^{-1} \quad (\Delta G = -1,3 \text{ kJ mol}^{-1})$$

## 5. Trioso fosfato isomerasi (TPI)



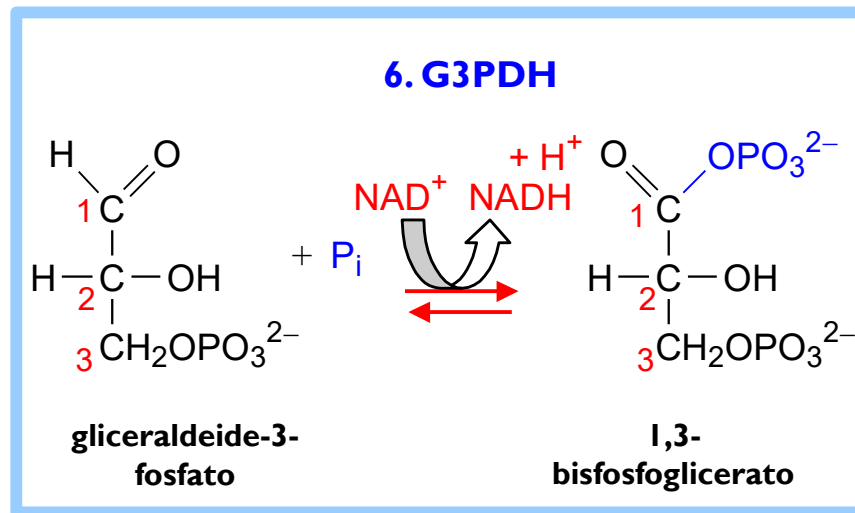
Converte DHAP in gliceraldeide 3P. La rimozione della gliceraldeide-3-P spinge la conversione del diidrossiacetone-3-P verso l'isomero aldeidico.



$$\Delta G^\circ = 7,5 \text{ kJ mol}^{-1}$$

# Reazione 6: fase di recupero. Ossidazione della gliceraldeide-3-P ad acido 1,3 bisfosfoglicerico

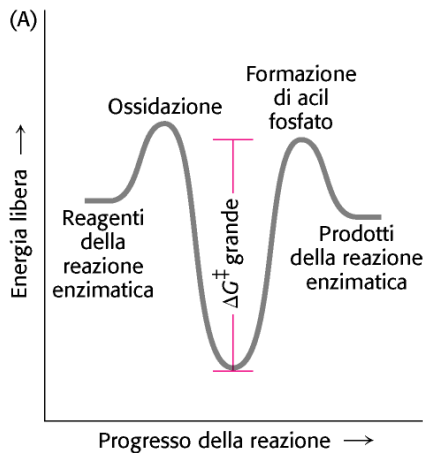
**6. Gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasi (GAPDH):** unica tappa ossidativa della glicolisi, in cui l'aldeide del trioso è ossidata ad acido carbossilico, con riduzione del  $\text{NAD}^+$  a  $\text{NADH} + \text{H}^+$ . L'aggiunta di gruppo fosfato **Pi** (fosfato inorganico) forma l' **1,3 bisfosfoglicerato**.



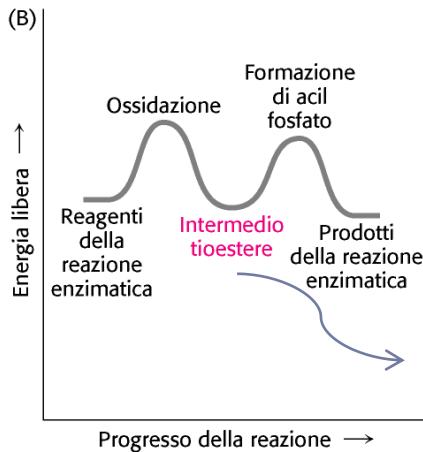
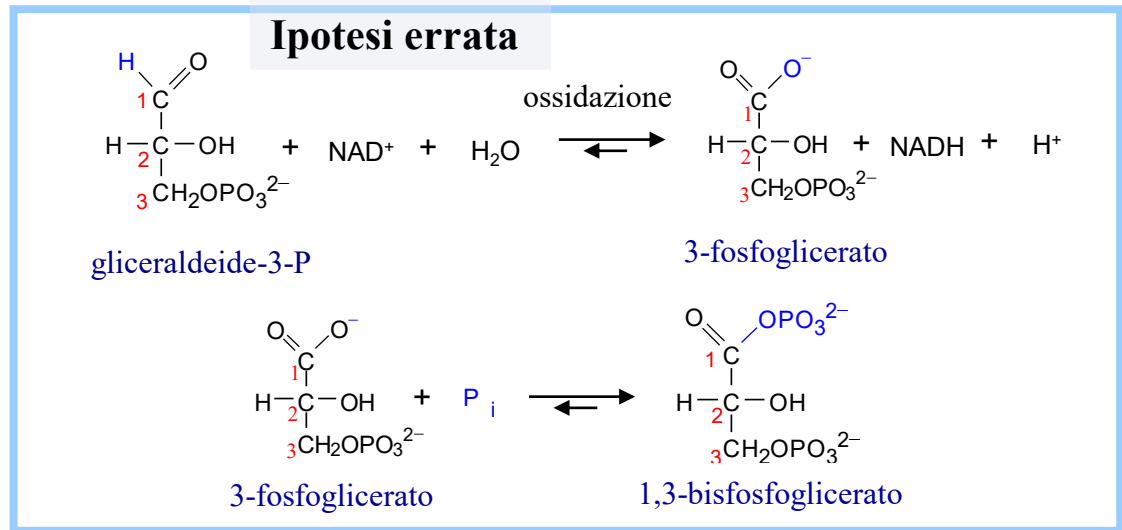
L'energia liberata dalla reazione esoergonica dell'ossidazione di una aldeide ad acido carbossilico viene utilizzata (conservata) per formare l' **1,3 bisfosfoglicerato**, un **acilfosfato** (anidride mista) con un **elevato potenziale di trasferimento del gruppo fosforico**.

# La reazione 6 catalizzata dalla gliceraldeide-3P deidrogenasi (GADPH)

La reazione potrebbe essere considerata come la somma di due reazioni consecutive non accoppiate : i) l'ossidazione dell'aldeide ad acido carbossilico, mediata da  $\text{NAD}^+$ , ii) unione dell' fosfato  $\text{P}_i$  all'acido carbossilico per dare acil-fosfato.



Caso ipotetico



Caso effettivo

In realtà le due reazioni di ossidazione e fosforilazione sono accoppiate attraverso la formazione di un **intermedio tioestere** tra il C aldeidico della gliceraldeide 3P e un -SH di una cys dell'enzima, con energia libera più elevata di quella dell'acido carbossilico libero.

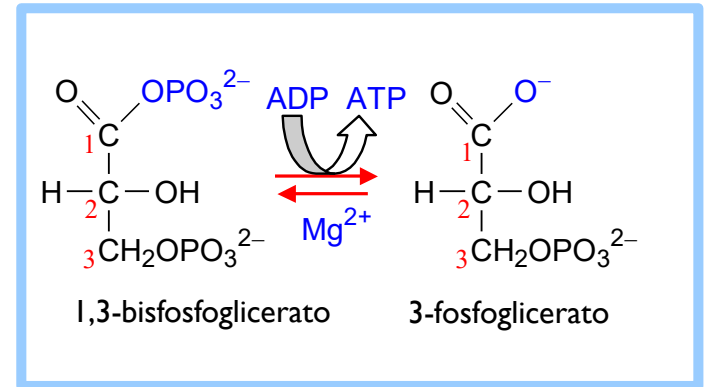
Esempio di utilizzo di un intermedio legato all'enzima

# Reazioni 7-8: trasferimento del gruppo P all'ADP ed isomerizzazione del 3-fosfoglicerato

7. fosfoglicerato chinasi: (nome indica reazione inversa)



Il potenziale di trasferimento di Pi del **1,3 bisfosfoglicerato** ( $\Delta G^{\circ} = -49,3 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) è superiore a quello dell' **ATP**, permette la fosforilazione di una molecola di ADP. Esempio di **fosforilazione a livello di substrato**. Sesta e settima tappa sono accoppiate in un processo di accoppiamento energetico.



$$\Delta G^{\circ} = -18,5 \text{ kJ mol}^{-1}$$

VI

$$\Delta G^{\circ} = 6,3 \text{ kJ/mole}$$

VII

$$\Delta G^{\circ} = -18.5 \text{ kJ/mole}$$

VI+VII

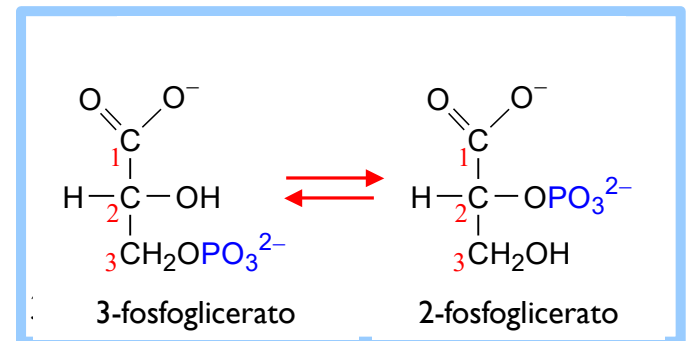
$$\Delta G^{\circ} = -12.2 \text{ kJ/mole}$$

8. fosfoglicerato mutasi:



Reazione reversibile di riordinamento molecolare. Il fosfato viene spostato dall'ossidrile sul C3 all'ossidrile in C2 per preparare la reazione successiva.

Mutasi: reazione di spostamento intramolecolare di gruppo, senza modificare la natura del composto



$$\Delta G^{\circ} = 4,4 \text{ kJ/mole}$$



# Deviazione della glicolisi : sintesi del 2,3 bisfosfoglicerato

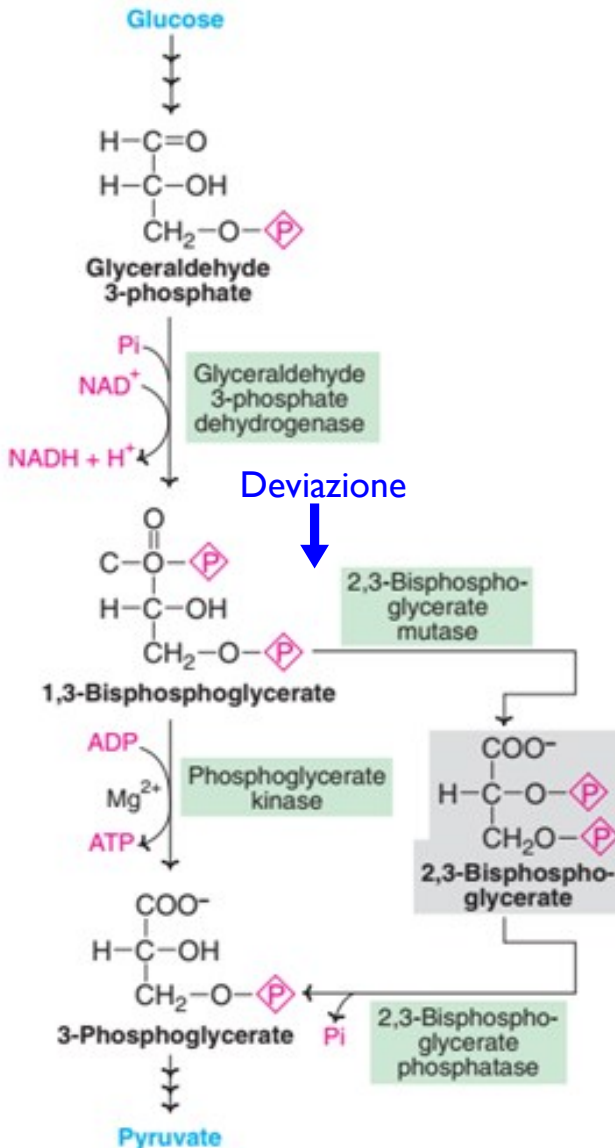
**Negli eritrociti**, sono espressi due enzimi:

2,3-bisfosfoglicerato mutasi che sintetizza il regolatore a partire dal 1,3 bisfosfoglicerato e

2,3-bisfosfoglicerato fosfatasi che riconverte il regolatore 2,3 bisfosfoglicerato in 3 bisfosfoglicerato.

**Regolatore dell'affinità dell'Hb per l'O<sub>2</sub>**  
(negli eritrociti)

Glicolisi

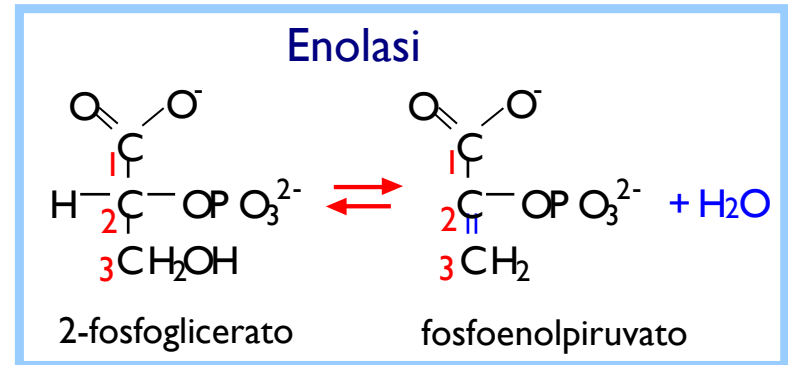


# Reazioni 9-10: Formazione del PEP e trasferimento del gruppo fosforico all'ADP

**9. Enolasi:** (o PEP idratasi, con nome che indica reazione inversa).



Reazione di de-idratazione, introduce un doppio legame (**enolo**) rimuovendo  $\text{H}_2\text{O}$ . Il **fosfoenolpiruvato (PEP)** prodotto, un **enol-fosfato**, ha un  $\Delta G$  di idrolisi del gruppo P > di quello dell'ATP. Perché: il P mantiene la molecola nella sua forma enolica instabile.



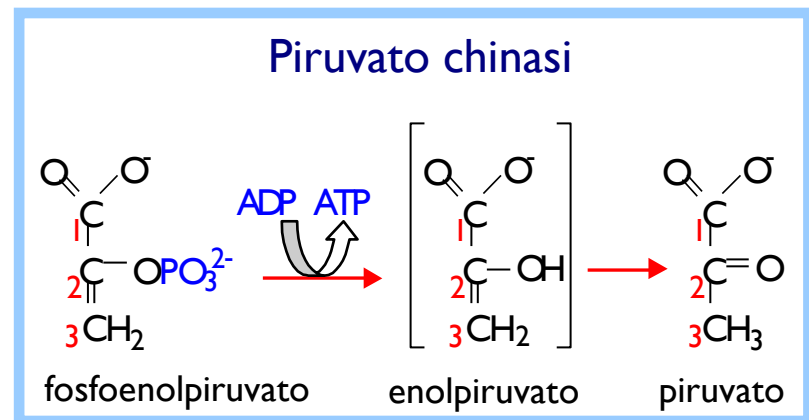
$$\Delta G^{\circ} = + 7,5 \text{ kJ mol}^{-1}$$

**10. Piruvato chinasi** (nome indica reazione inversa).

Enzima regolatore, catalizza la II fosforilazione a livello di substrato.



La rimozione del  $\text{P}_i$  dal PEP da parte dell'ADP origina un **enolo instabile** che spontaneamente si converte nella forma chetonica, cioè nel piruvato. In condizioni cellulari è una reazione irreversibile

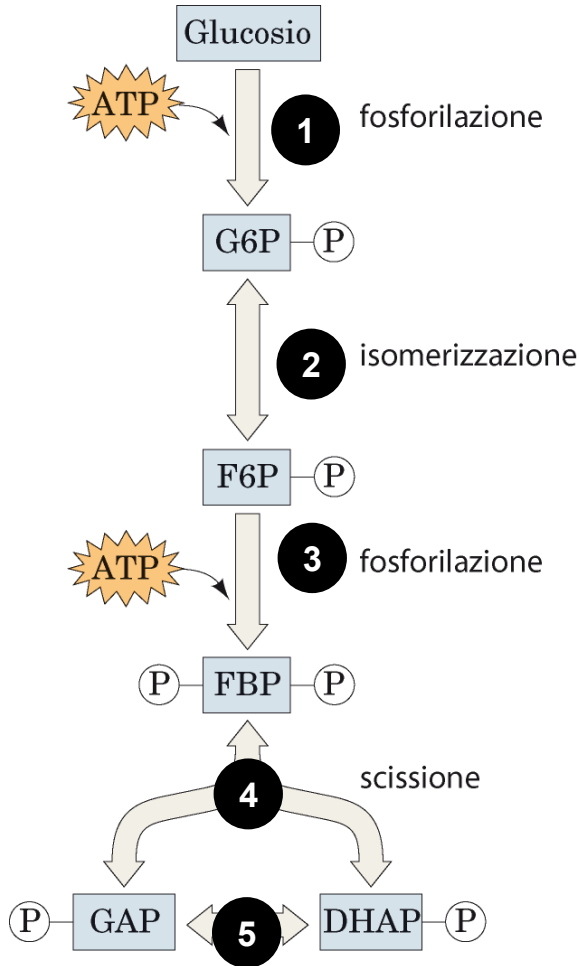


$$\Delta G^{\circ} = -31,4 \text{ kJ mol}^{-1}$$

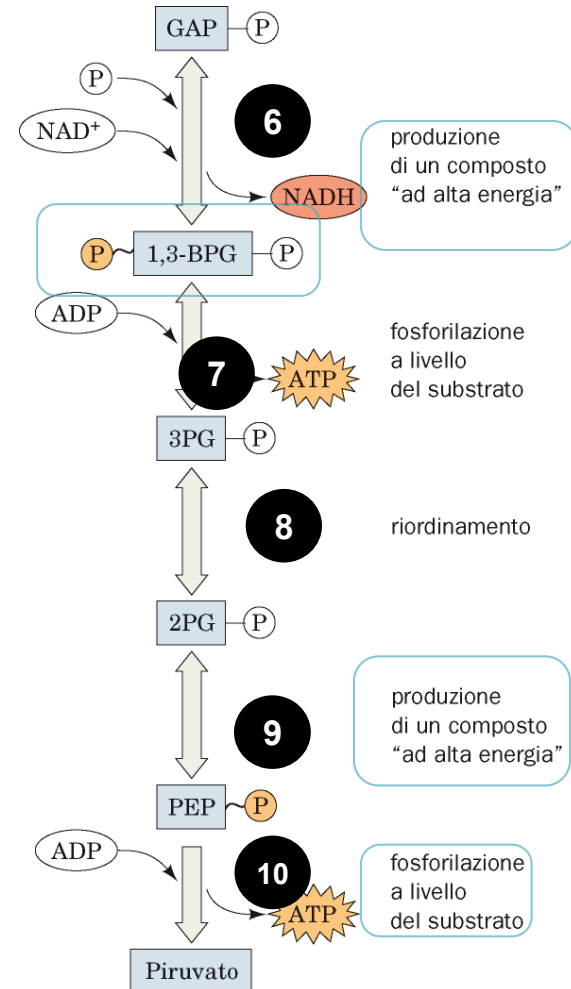


# Riassunto della glicolisi

## Preparazione (spesa energetica)



## Produzione (recupero energetico)



# Bilancio della glicolisi

---

In totale durante le dieci tappe, il bilancio per quanto riguarda i legami fosforici è stato:

- **2 ATP spesi** (2 P ad alto potenziale di trasferimento)
- **4 ATP prodotti** (2 da ogni trioso formato dal glucosio)
- Produzione netta: 2 legami **~P** di **ATP** per glucosio

Il bilancio complessivo della glicolisi è:

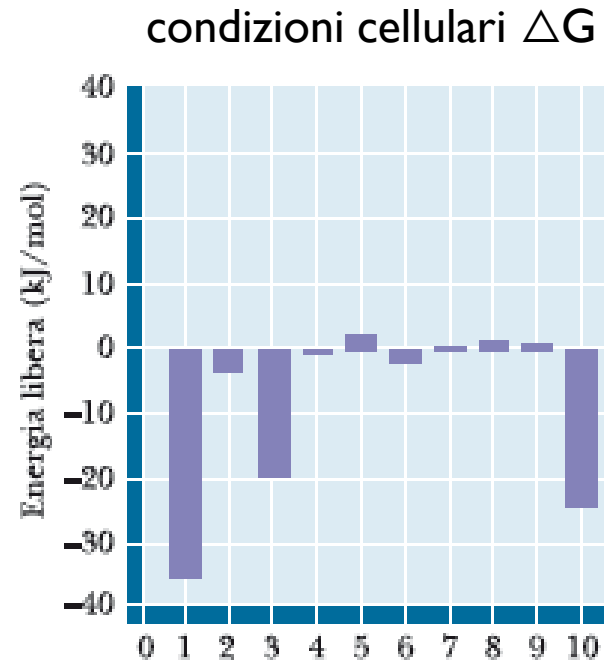
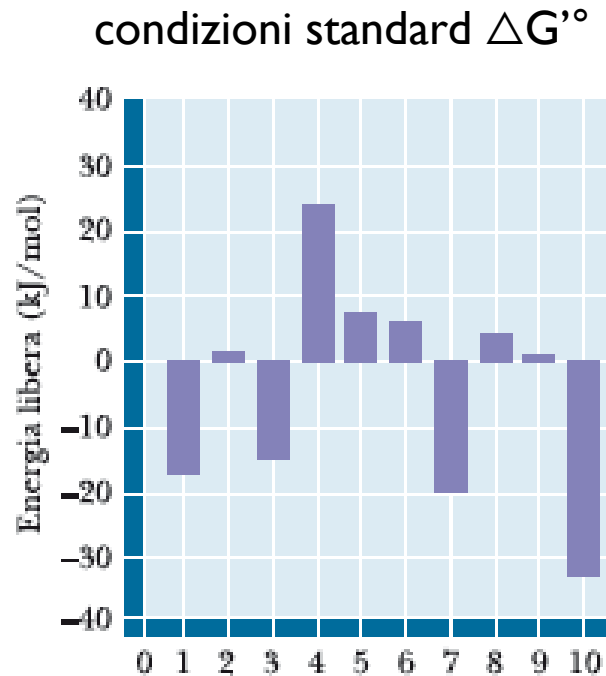


Se la glicolisi continuasse trasformare glucosio, nel tempo, verrebbe ad accumulare piruvato e NADH e a ridurre le riserve di NAD<sup>+</sup>.

Il processo non potrebbe procedere a lungo: la riduzione di [NAD<sup>+</sup>] e l'aumento di [NADH] sposterebbero la reazione verso sinistra determinando l'arresto della glicolisi.



# Le variazioni di energia libera in condizioni reali (cellulari)



Il rapporto di azione di massa  
[prodotti]/[reagenti] gioca un ruolo  
importante

$$\Delta G = \Delta G^{\circ} + RT \ln \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

Rimangono con un  $\Delta G$  fortemente negativo le tappe 1, 3, 10 per dare  $\Delta G_{\text{tot}} \sim -80 \text{ kJ/mol}$

# La regolazione della glicolisi

La regolazione del flusso attraverso la glicolisi avviene a due livelli:

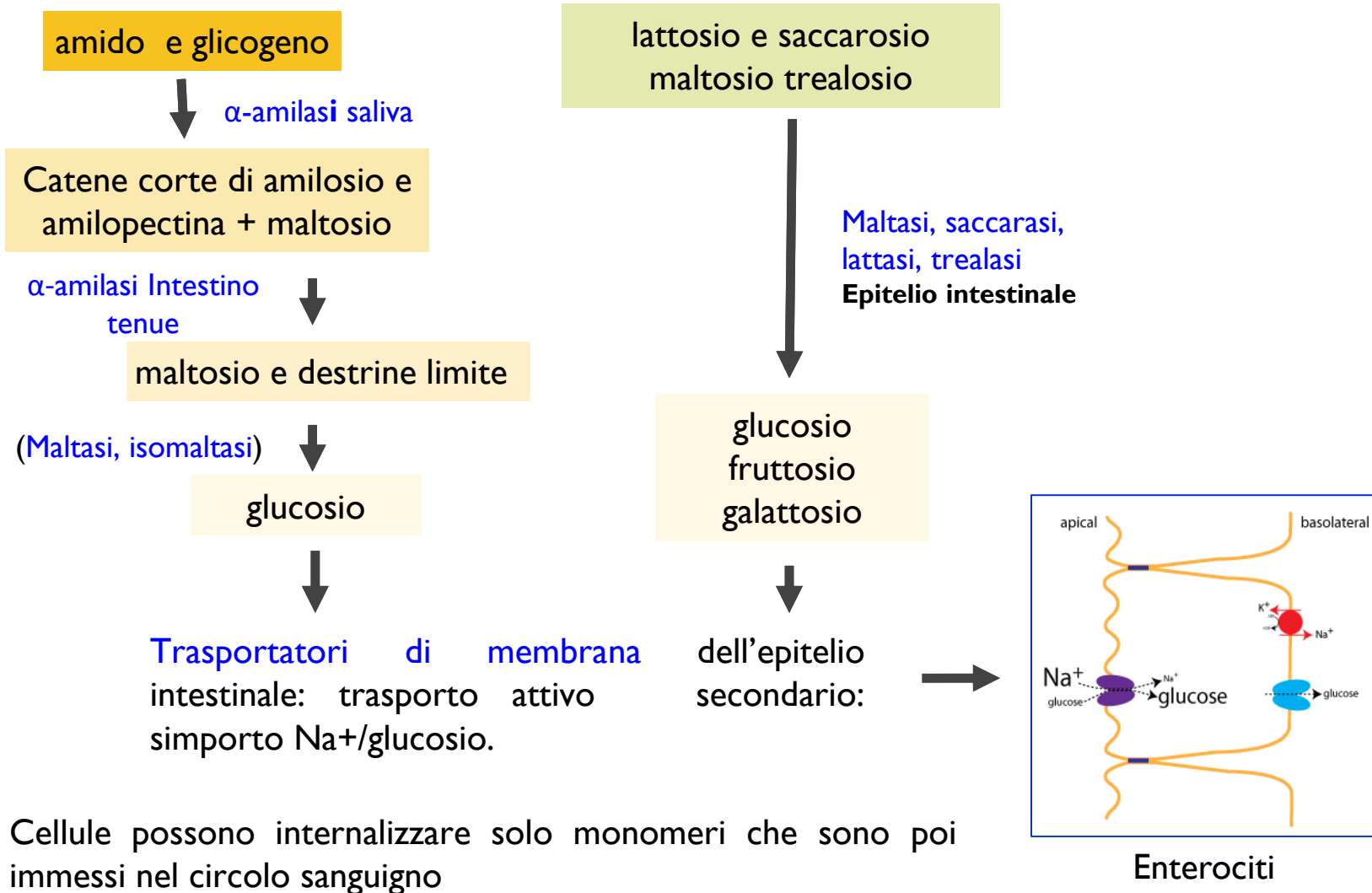
- I) **Controllo locale.** Esercitato dalla 1) variazione delle concentrazioni di substrati ed intermedi presenti nella cellula; 2) azione di 3 enzimi regolatori che catalizzano reazioni lontane dall'equilibrio:
  - I. **Esochinasi (tappa 1)**, inibita allostericamente dal suo prodotto il **glucosio-6-fosfato**.
  - II. **Fosfofruttochinasi I: (tappa 3)** inibita allostericamente da **ATP**
  - III. **Piruvato chinasi (tappa 10)**: enzima allosterico inibito da **ATP** (elevata energia), **alanina** (elevato livello precursori) e attivato dal **F-1,6-BP**

Catalizzano reazioni sono lontane dall'equilibrio in condizioni cellulari ( $\Delta G \ll 0$ ), reazioni virtualmente irreversibili.

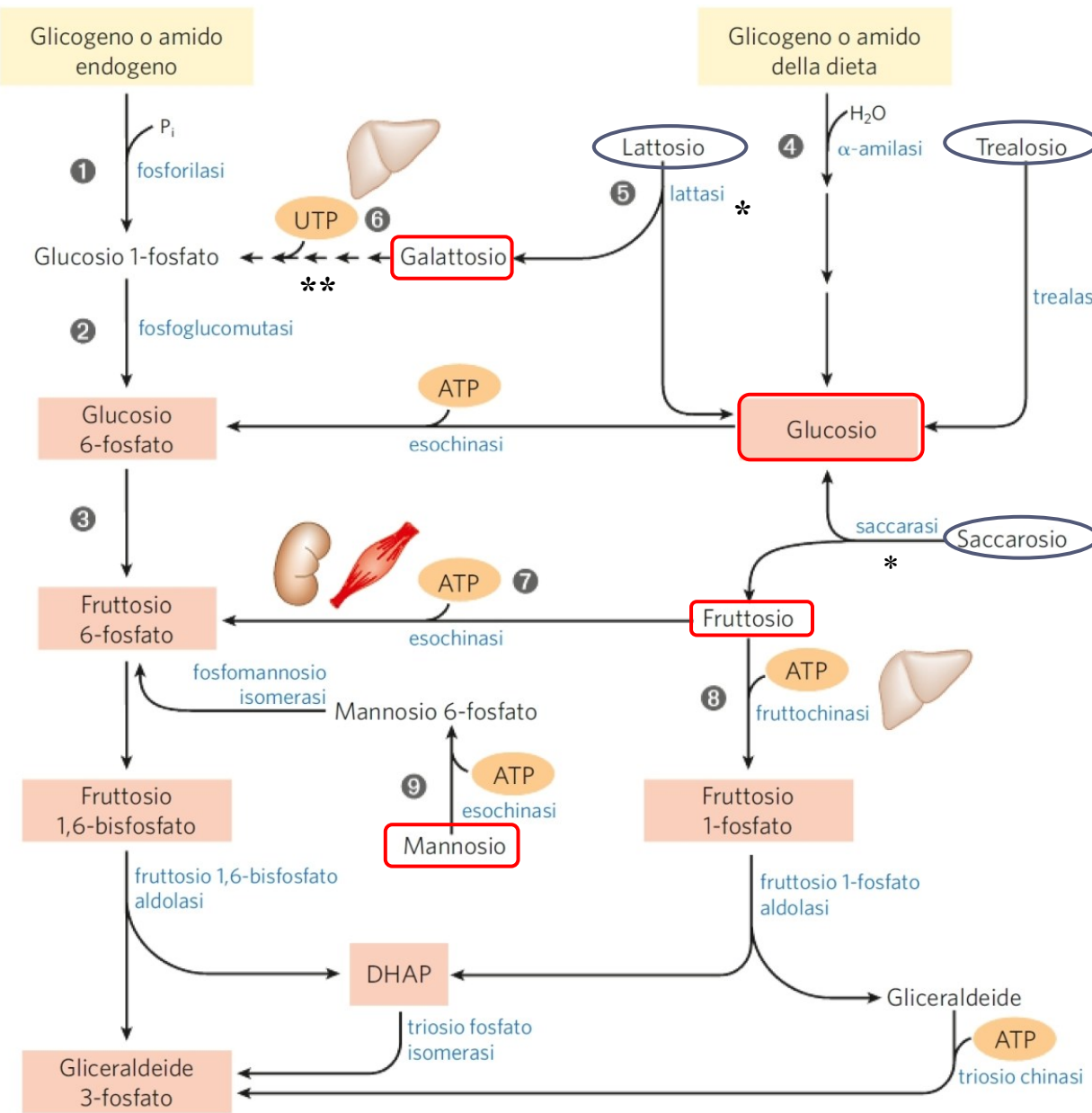
**2) Controllo globale:** controllo esercitato da ormoni (**insulina, glucagone e adrenalina**), che agiscono a distanza tramite **secondi messaggeri** e regolano il flusso della glicolisi a beneficio dell'intero organismo.



# Altri carboidrati che alimentano la glicolisi



# Ingresso dei carboidrati nella glicolisi



Ingresso del glicogeno, dell'amido e di altri esosi di origine endogena o dalla dieta nella glicolisi

\* intolleranza al lattosio data da difetto nella lattasi

\*\* galattosemia, grave disordine metabolico dato dalla incapacità di processare il galattosio per farlo entrare nella via glicolitica.

# Il glucosio entra nelle cellule tramite una famiglia di trasportatori specifici

L'entrata del glucosio nelle cellule dipende dalla presenza di trasportatori **GLUT**. Nell'uomo ci sono **14 isoforme** della proteina GLUT, con diverse caratteristiche di affinità, specificità e localizzazione

Trasportatore	Km (mM)	Tessuti principali	Caratteristiche
GLUT1	~1-3	Eritrociti, barriera emato-encefalica, placenta	Trasporto basale, espressione costitutiva
GLUT2	~15-20	Fegato, pancreas ( $\beta$ -cellule), intestino, rene	Bassa affinità, trasporta grandi quantità di glucosio, regolazione glicemia
GLUT3	~1	Neuroni, placenta, testicoli	Alta affinità, trasporto efficiente nelle cellule ad alto fabbisogno energetico
GLUT4	~5	Muscolo scheletrico, cuore, tessuto adiposo	Insulino-dipendente, captazione glucosio post-prandiale
GLUT5	- (non per il glucosio)	Intestino tenue, testicoli, rene	Trasportatore di fruttosio
GLUT6-14	Variabile	Diversi tessuti	Ruoli meno caratterizzati

(**Km** rappresenta l'affinità per il glucosio: un valore più basso indica una maggiore affinità)

GLUT-1 è ubiquitario nei tessuti ad alto consumo di glucosio.

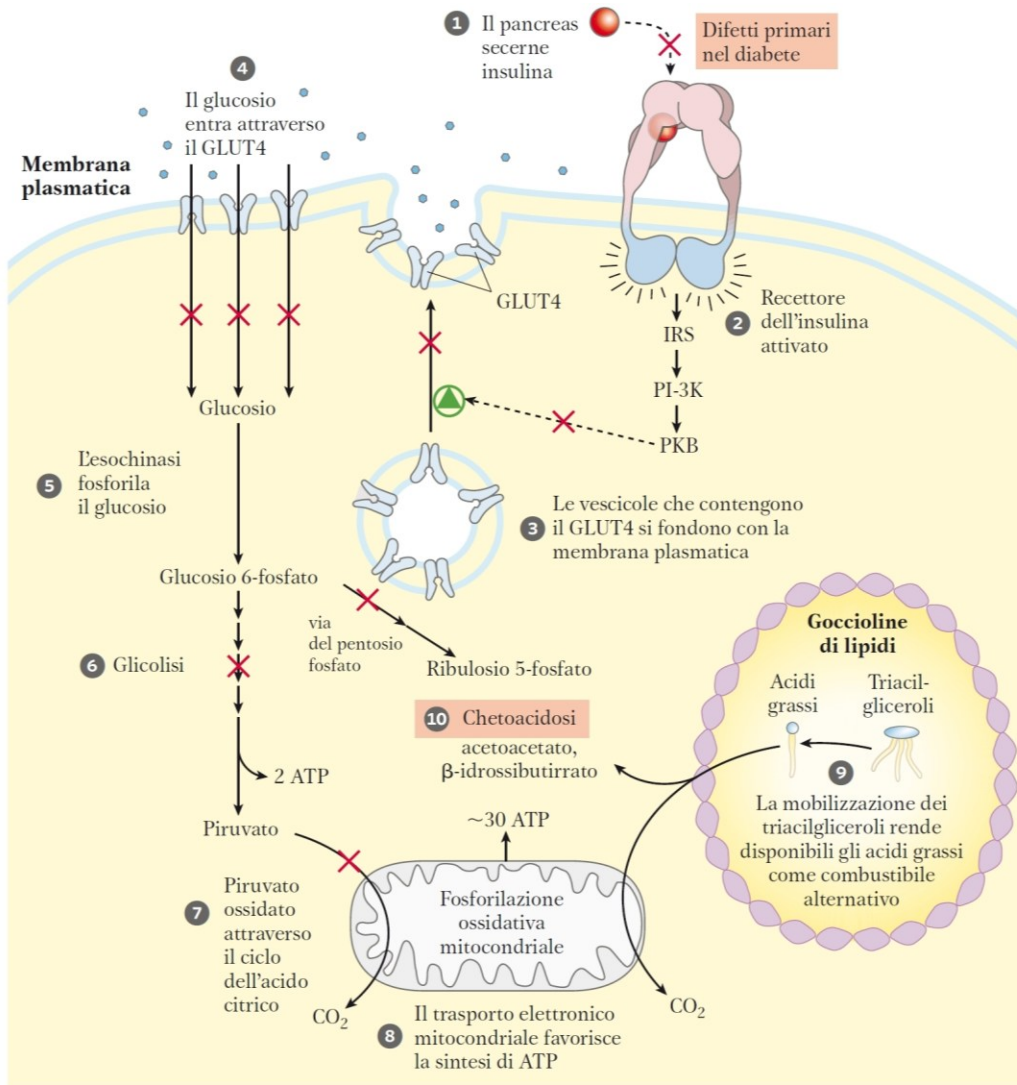
GLUT-2 è presente in tessuti che trasportano glucosio per regolare la glicemia- Hanno bassa affinità per il glucosio.

GLUT-3 è presente nei tessuti in cui il glucosio è la fonte unica di energia: neuroni, cervello, testicolo.

GLUT-4 ha affinità intermedia, è il recettore la cui funzionalità è **insulino-dipendente**.



# GLUT-4 e adattamento metabolico nel diabete di tipo 1 (mancanza d'insulina)



GLUT-4: espresso nel **tessuto adiposo** (15-20 % della massa corporea) e nel **muscolo** (40% della massa corporea), dipende dalla presenza dell'**insulina**.

In presenza di **insulina** le vescicole con GLUT-4 si fondono con la membrana plasmatica.

Se manca **insulina**: nei tessuti che esprimono GLUT-4 c'è aumento dell'utilizzo delle riserve di TG e di acidi grassi.

Se generale scarsità di glucosio: **il fegato** metabolizza i FFA convertendoli in **corpi chetonici**, che vengono utilizzati dagli altri tessuti per ricavare energia.

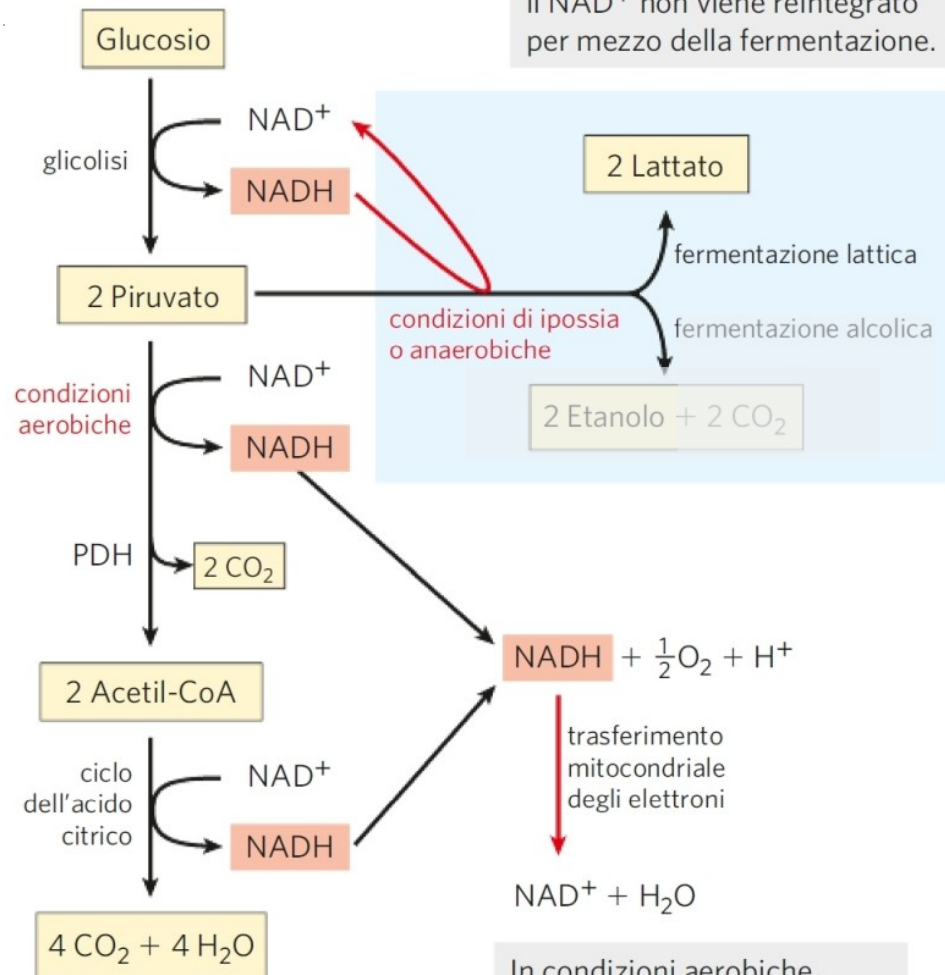
Elevata e prolungata produzione di corpi chetonici è una condizione nota come **chetoacidosi**.

# I possibili destini metabolici del piruvato

I possibili destini catabolici del **piruvato** formato nella glicolisi dipendono dalle condizioni fisiologiche, dai tessuti in cui viene prodotto e dalla presenza di ossigeno.

In **condizioni anaerobiche**, quando il muscolo scheletrico in esercizio non ha sufficiente disponibilità di ossigeno, e in tessuti particolari (eritrociti, retina/cristallino) la glicolisi è garantita dalla **fermentazione lattica**: processo che produce **acido lattico** da piruvato rigenerando **NAD<sup>+</sup>** necessario alla glicolisi.

In **condizioni aerobiche** il piruvato viene ulteriormente degradato **nei mitocondri** e il NADH prodotto dalla glicolisi cede i suoi elettroni alla catena respiratoria mitocondriale rigenerandosi a NAD<sup>+</sup>.



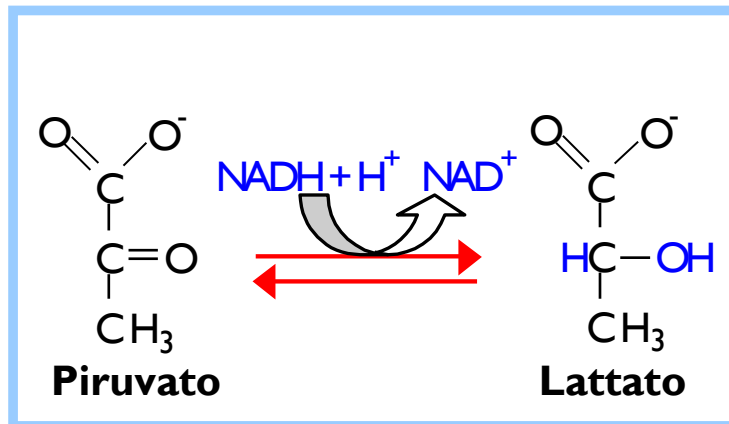
In condizioni anaerobiche, la glicolisi può fermarsi se il NAD<sup>+</sup> non viene reintegrato per mezzo della fermentazione.

In condizioni aerobiche, il NAD<sup>+</sup> è rigenerato dalla catena di trasporto degli elettroni nei mitocondri.

# Il lattato è l'acceptore terminale degli elettroni nella fermentazione lattica

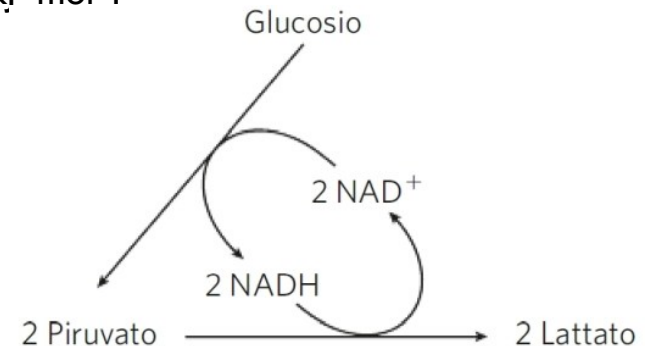
**In condizioni anaerobiche** la glicolisi è l'unica fonte di ATP per le cellule.

Il **piruvato** viene ridotto a **lattato** dalla **lattato deidrogenasi (LDH)**, in questo modo viene ossidato il NADH e rigenerato NAD<sup>+</sup> necessario per la continuazione della glicolisi.



## Lattato deidrogenasi

$$\Delta G^\circ = -25,1 \text{ kJ mol}^{-1}$$

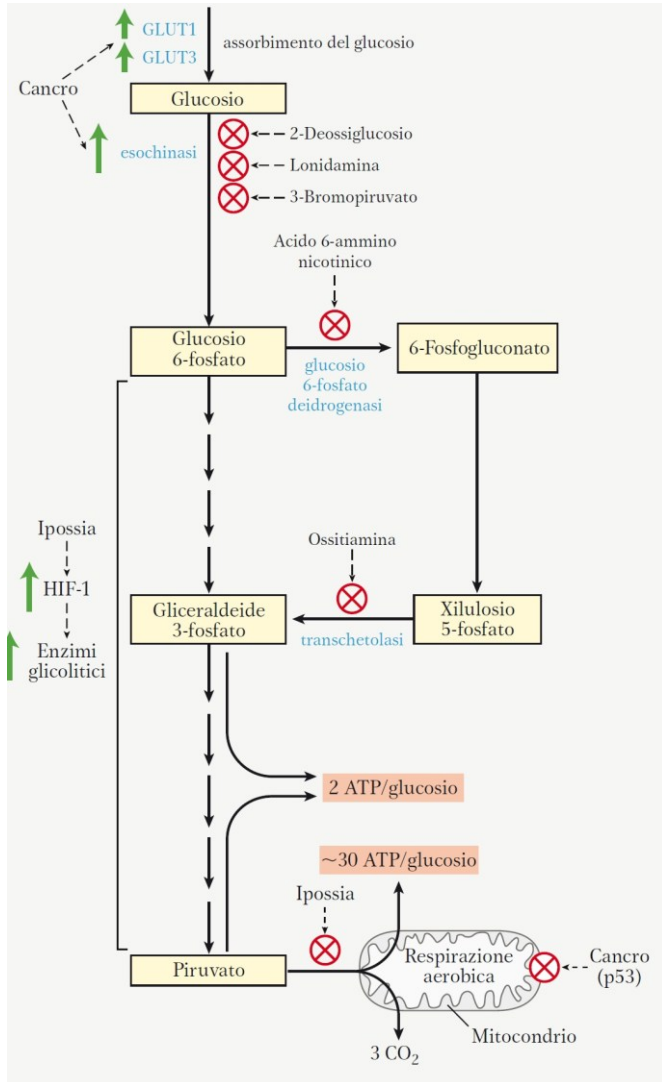


In condizioni anaerobiche il bilancio della glicolisi + lattato deidrogenasi:



La glicolisi anaerobia è limitata dal calo del pH intracellulare e dall'accumulo di lattato (per effetto di azione di massa) e dal consumo di glucosio. Il lattato deve essere smaltito rapidamente altrimenti inibisce la glicolisi e riduce la capacità della cellula di produrre ATP.

# Effetto Warburg: glicolisi e cellule tumorali



In molti tumori si osserva una forte dipendenza dalla glicolisi, il cui flusso è aumentato anche di **10 volte** rispetto ai tessuti normali. Perché questo adattamento metabolico ?

=> disfunzione mitocondriale: in alcuni casi i mitocondri sono danneggiati

=> adattamento all'ipossia: La crescita rapida della massa tumorale spesso supera la vascolarizzazione, creando un ambiente povero di ossigeno che obbliga la cellula al **metabolismo anaerobico**.

L'aumento del flusso glicolitico, che persiste anche in presenza di O<sub>2</sub> (effetto Warburg = glicolisi aerobica), è mediato da **HIF-1**: fattore trascrizionale che stimola l'espressione di almeno 8 enzimi glicolitici e dei trasportatori insulino- indipendenti GLUT-1 e GLUT-3, garantendo un ingresso massiccio e costante di glucosio nella cellula.

La glicolisi è meno efficiente 2 ATP vs 30 ATP/glucosio ma molto più rapida e garantisce i precursori di carbonio necessari a raddoppiare la biomassa.

Strategie terapeutiche: Inibitori enzimatici specifici (es: 2 deossiglucosio), inibitori della LDH.

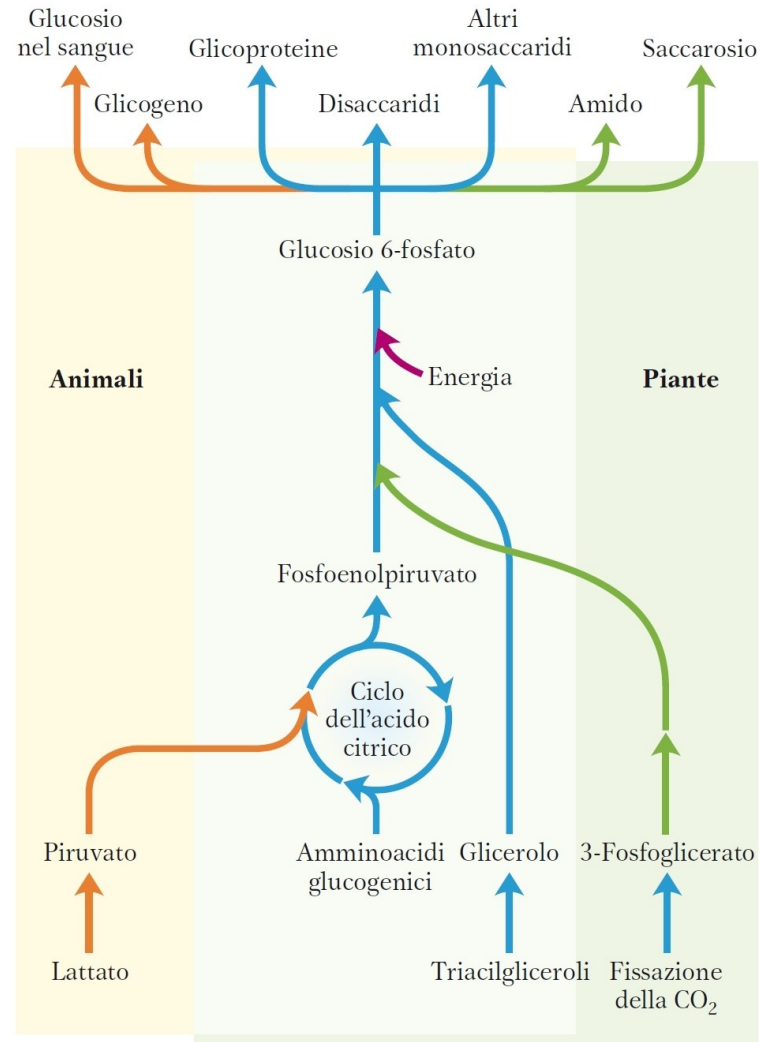
# Neosintesi di glucosio: la gluconeogenesi

Alcuni tessuti dipendono esclusivamente dal glucosio come fonte energetica: cervello, cellule nervose, testicoli, eritrociti, midollare del rene.

Richiedono glucosio durante il digiuno. L'organismo deve poter formare glucosio da precursori non saccaridici.

La gluconeogenesi avviene principalmente nel **fegato** (80-90%) e in minor parte nella **corticale renale** (gluconeogenesi renale) ed epitelio **dell'intestino tenue**.

I precursori utilizzati sono: piruvato, lattato (prodotto dalla glicolisi anaerobia), glicerolo, numerosi amminoacidi (glucogenici).






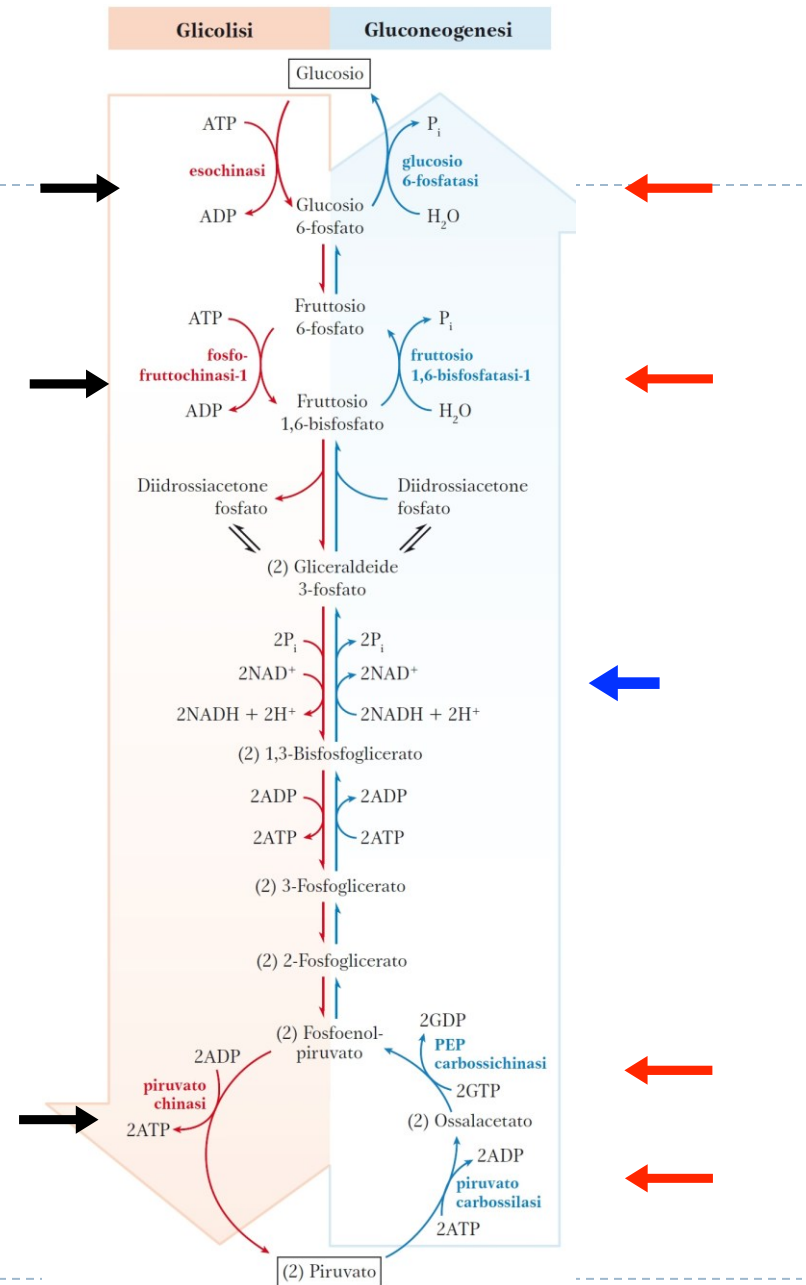
# Le tappe della gluconeogenesi

La gluconeogenesi per 7 tappe su 10 utilizza gli stessi enzimi della glicolisi in direzione inversa. Le **tre tappe irreversibili** della glicolisi sono **sostituite da altrettanti enzimi** che lavorano esclusivamente nella direzione della sintesi di glucosio.

E' una via riduttiva (il glucosio è più ridotto rispetto ai precursori), serve **potere riducente** sotto forma di **NADH**.

Avviene nel **citoplasma**, come la glicolisi, ad eccezione delle reazioni che producono **PEP** che sono **mitocondriali**.

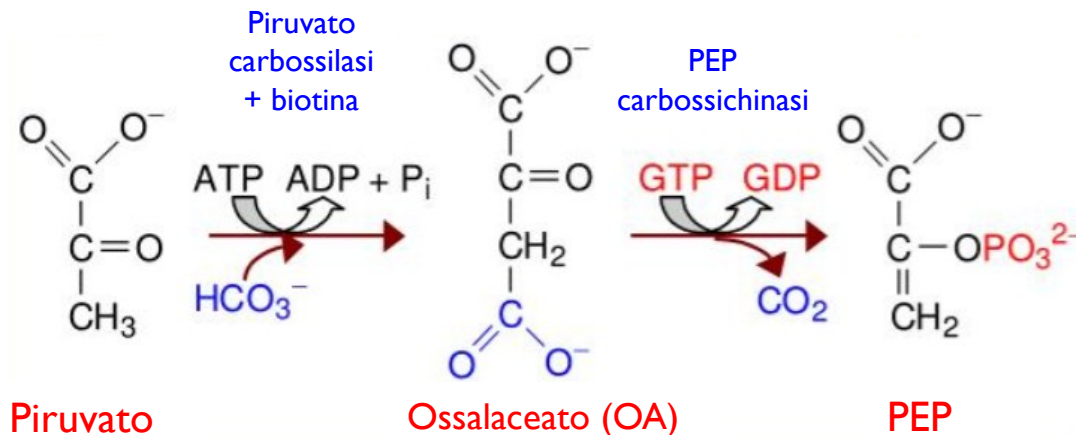
-  Reazioni irreversibili della glicolisi
-  Reazioni specifiche della gluconeogenesi
-  Utilizzo di NADH



# Conversione del piruvato in ossalacetato

La conversione del **piruvato** in **PEP** non avviene tramite la **piruvato chinasi** in direzione invertita (reazione irreversibile), ma tramite un percorso alternativo a 2 tappe che vede l'impiego di due enzimi che agiscono in successione e rendono il processo della gluconeogenesi termodinamicamente possibile ( $\Delta G < 0$ ).

**I tappa:** **Piruvato carbossilasi (PC)**: enzima **mitocondriale**, che utilizza il cofattore **biotina** e che consuma **ATP** in una reazione di **carbossilazione** del **piruvato** per generare **ossalacetato (OA)**.

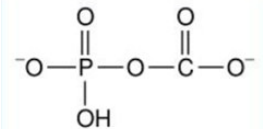


**II tappa:** **fosfoenolpiruvato carbossichinasi (PEPCK)**: enzima con 2 isoforme: una **citoplasmatica** ed una **mitocondriale**. Fosforila e contemporaneamente **decarbossila** l'**ossalacetato** a **fosfoenolpiruvato (PEP)**. Usa **GTP** quale donatore di P per fosforilare il substrato. Il carbonio appena fissato nell'OA viene rilasciato come  $\text{CO}_2$  per favorire la fosforilazione.

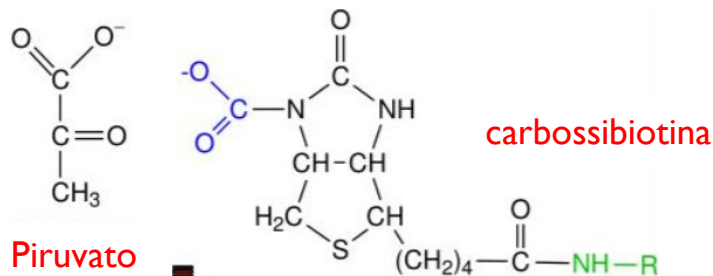
# Piruvato Carbossilasi e il Braccio della Biotina

L'enzima **Piruvato carbossilasi** utilizza il gruppo prostetico **biotina** (vitamina B7) come trasportatore di  $\text{CO}_2$ . L'enzima contiene 2 siti attivi distanti tra loro. La biotina è legata covalentemente a un **residuo di lisina**, formando un "braccio molecolare" flessibile che oscilla tra i due siti.

Sito 1 (carbossilazione della biotina): lo ione  $\text{HCO}_3^-$  viene attivato dall'ATP per formare carbossifosfato, la  $\text{CO}_2$  viene trasferita alla biotina formando **carbossibiotina**.



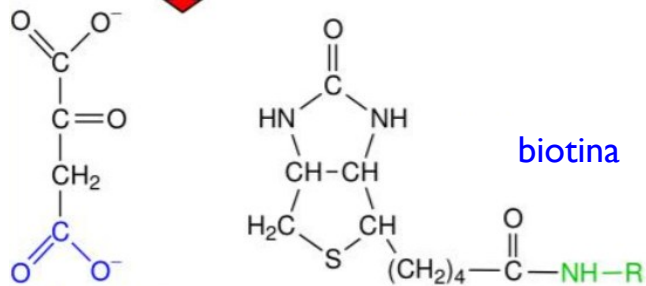
Carbossifosfato



Piruvato

carbossibiotina

Sito 2 (trasferimento al piruvato): il braccio di carbossibiotina ruota verso il sito 2. La  $\text{CO}_2$  viene trasferita dalla carbossibiotina al carbonio 3 del **piruvato** per ottenere il prodotto finale: l' **ossalacetato (OA)**.



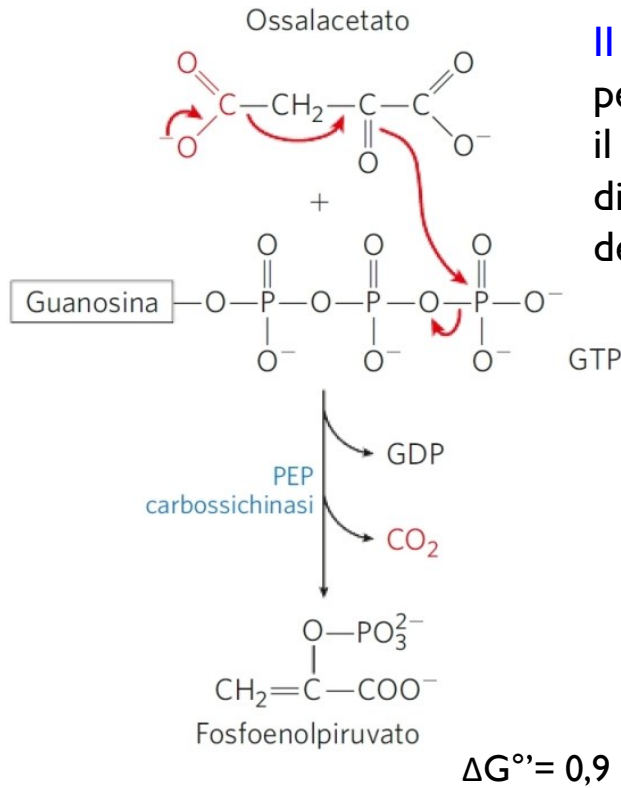
biotina

Ossalacetato (OA)

Regolazione:

L'enzima è regolato positivamente dall' **acetil-Coa** che agisce come **attivatore allosterico**: segnala che ci sono abbastanza «grassi da bruciare» e quindi che si può iniziare a produrre glucosio.

# La decarbossilazione dell'OA favorisce la fosforilazione in PEP



Il **tappa**: la **PEP carbossichinasi (PEPCK)** trasforma l'**ossalacetato** per dare un composto ad alto potenziale di trasferimento di P, il **fosfoenolpiruvato (PEP)**. È una reazione termodinamicamente difficile, resa possibile da un accoppiamento intelligente tra decarbossilazione e fosforilazione.

Il carbonio fissato nell'OA nella tappa precedente viene rilasciato come CO<sub>2</sub>. La decarbossilazione (rimozione di CO<sub>2</sub>) libera l'energia necessaria per "spingere" il legame del gruppo fosfato. La fuoriuscita della CO<sub>2</sub> porta ad un riarrangiamento elettronico che facilita l'attacco dell'O carbonilico al fosfato γ del GTP. Si ottiene PEP, molecola dall' altissimo potenziale di trasferimento del P.

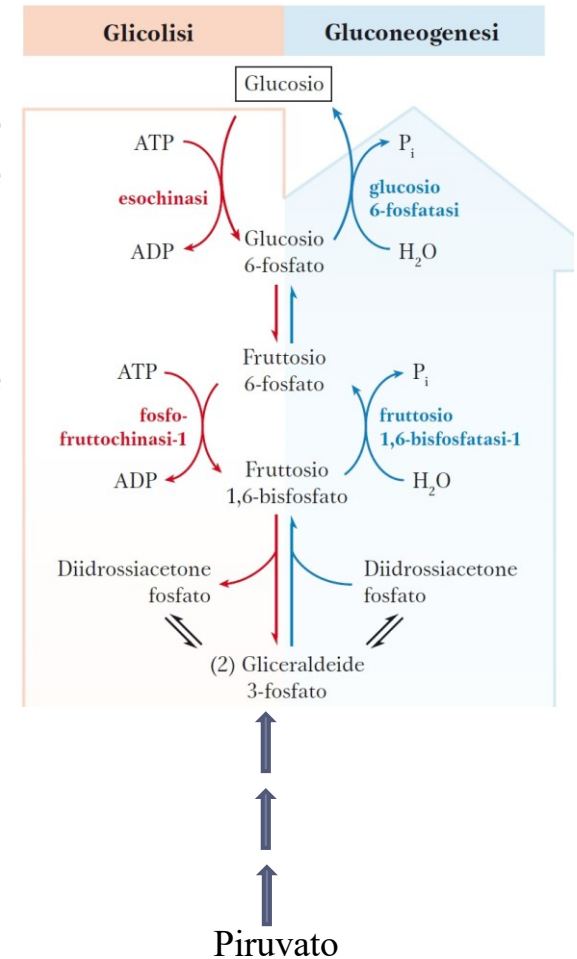
**PEP carbossichinasi (PEPCK)**: regolata lungo termine a livello trascrizionale. Stimolatori sono: **glucagone** e **cortisolo** presenti nel digiuno e nello stress, entrambi segnalano necessità energetiche aggiuntive. Effetto: più enzima viene prodotto, più glucosio può essere sintetizzato per rispondere alle richieste energetiche.

# Altri enzimi esclusivi della gluconeogenesi

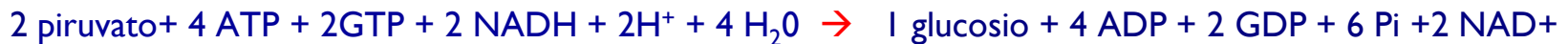
Sintetizzato **PEP**, la gluconeogenesi può procedere in senso opposto alla glicolisi fino alle due tappe che sono irreversibili nella direzione della glicolisi (**Esochinasi** e **PFK-1**).

Al posto dei due enzimi intervengono **2 fosfatasi**, espresse solo **nei tessuti** capaci di **gluconeogenesi**, che catalizzano l'idrolisi di un estere fosforico (irreversibili).

- **Fruttosio 1,6 bisfosfatasi-1 (FBPase-1)** per defosforilare il **fruttosio 1,6-bisfosfato** (a livello del C1) e
- **Glucosio 6-fosfatasi** per defosforilare il **Glucosio 6-fosfato** e produrre **glucosio** libero. Questo enzima permette al glucosio di **venir esportato** dalle cellule.



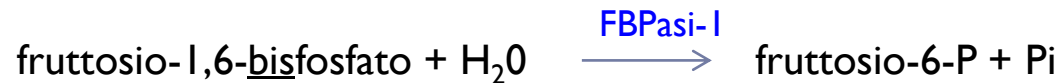
La gluconeogenesi è un processo energeticamente dispendioso:



# Glicolisi e Gluconeogenesi non devono procedere contemporaneamente

Dal punto di vista termodinamico glicolisi e gluconeogenesi nei tessuti capaci di gluconeogenesi potrebbero avvenire contemporaneamente (sono entrambe vie esoergoniche,  $\Delta G < 0$ ).

Esempio: analizziamo una delle reazioni irreversibili:



Se sommiamo le due reazioni:



Se le due reazioni avvenissero simultaneamente si otterrebbe un ciclo futile, cioè consumo di ATP (idrolisi ad ADP) e produzione di calore senza altri prodotti.

Quindi glicolisi e gluconeogenesi devono essere regolate in senso opposto in modo che quando la prima è attiva (PFK-I attiva) la seconda (FBPasi-I) sia inibita e viceversa (vedi capitolo successivo).

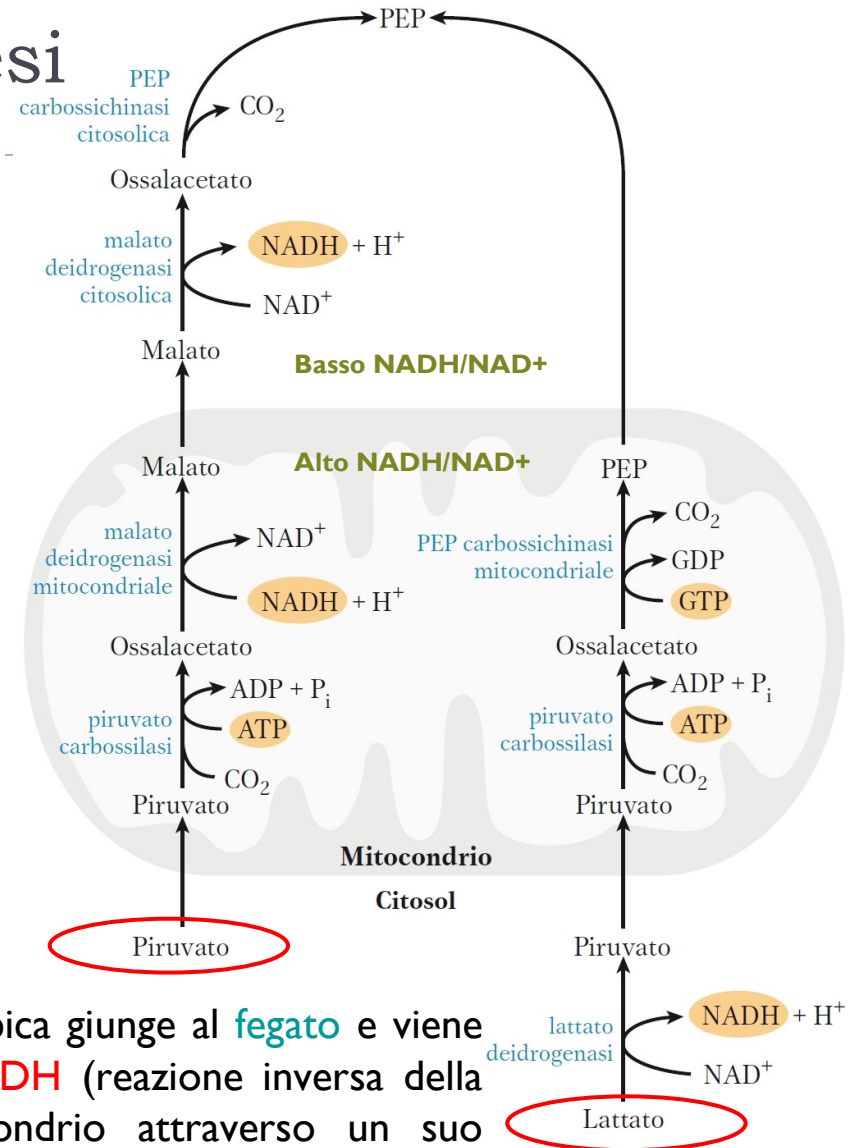


# Sistemi Navetta e Bilancio del NADH nella gluconeogenesi

La gluconeogenesi richiede **potere riducente** del **NADH** (tappa della GAPDH). Poiché le membrane mitocondriali sono impermeabili ai nucleotidi nicotinamidici, ci sono 2 strategie differenti per ottenere **NADH** a seconda del substrato di partenza (piruvato o lattato).

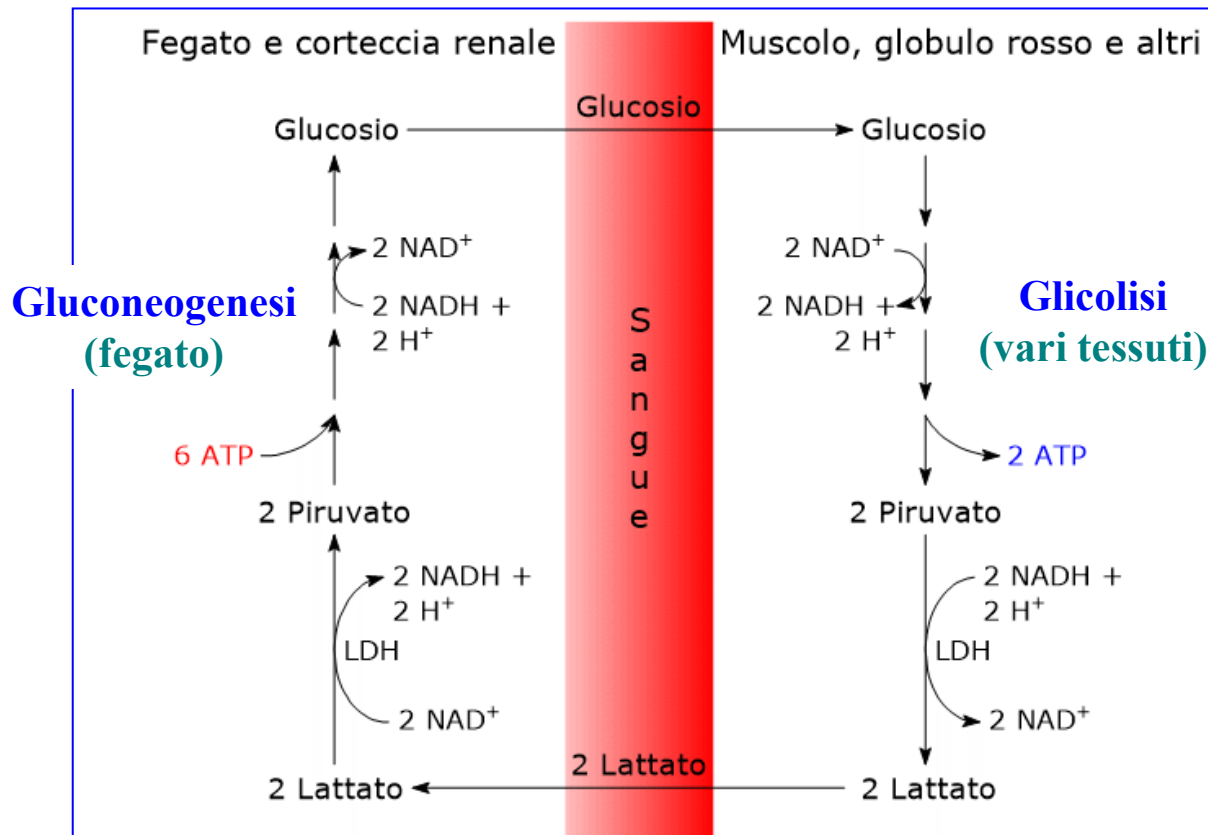
1) Navetta del malato. Nel **mitocondrio**: piruvato → **OA** (piruvato carbossilasi) → **malato** (malato DH, ciclo di Krebs). Questa riduzione consuma NADH mitocondriale. Il malato esce nel citoplasma. Nel **citoplasma**: malato → **OA** (malato DH citosolica). L'ossidazione rigenera NADH. L'OA è convertito in PEP dalla **PEPCK** (citosolica)

2) Via Diretta. Il **lattato** prodotto dalla glicolisi anaerobica giunge al **fegato** e viene convertito in **piruvato** (nel **citoplasma**) generando **NADH** (reazione inversa della fermentazione lattica). Il piruvato entra nel mitocondrio attraverso un suo trasportatore per essere convertito in PEP (**PC** + **PEPCK** mitocondriale) che viene esportato nel citoplasma da un trasportatore.



# Ciclo di Cori: Cooperazione Inter-organica e Riciclo del Lattato

Il lattato prodotto dalla glicolisi anaerobica in vari tessuti (muscolo scheletrico, globuli rossi, midollare del rene), rappresenta una risorsa preziosa che viene riutilizzata coinvolgendo il lavoro coordinato di tessuti differenti (**ciclo di Cori**).



Il lattato viene riversato nel torrente circolatorio e captato dal fegato e dagli altri organi gluconeogenetici.

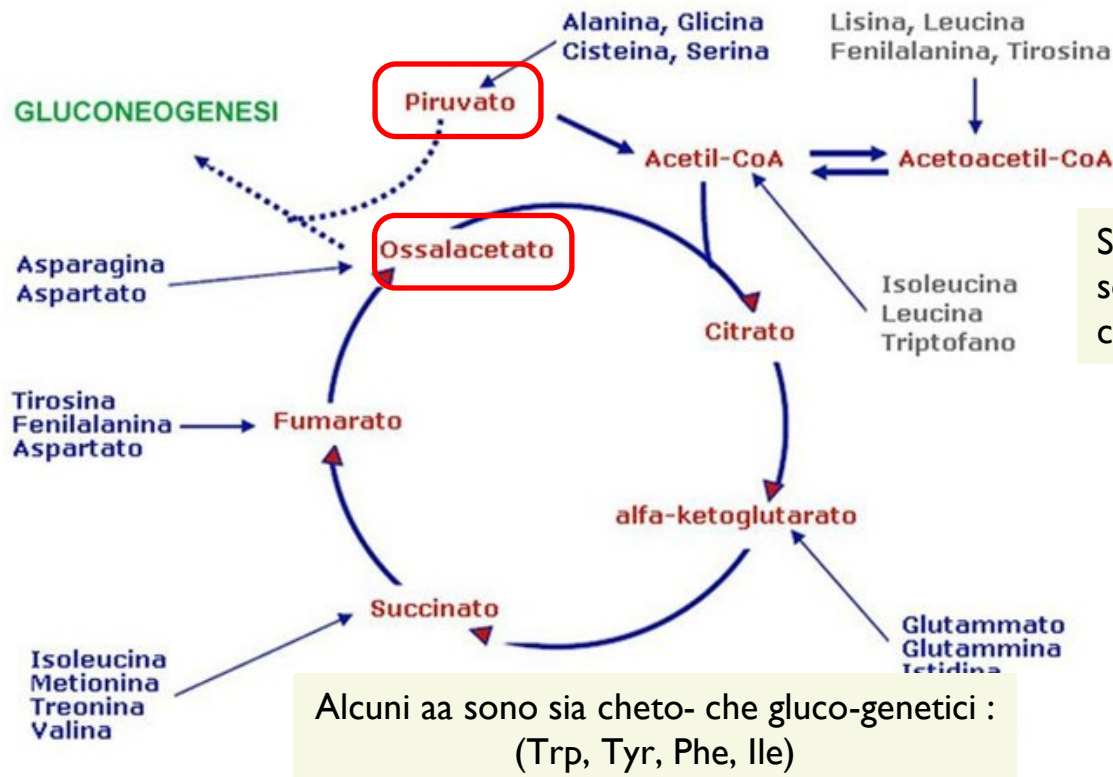
Il lattato viene riossidato a piruvato e convertito in glucosio (gluconeogenesi).

Il nuovo glucosio viene immesso nuovamente nel sangue, tornando disponibile per i tessuti periferici.

Tratto da: <https://www.tuscany-diet.net/2016/12/18/ciclo-di-cori/>

# Amminoacidi come Precursori della Gluconeogenesi

Gran parte degli amminoacidi derivanti dalla dieta o dal turnover proteico può essere utilizzata per la sintesi di nuovo glucosio. **Amminoacidi Glucogenetici**: vengono catabolizzati in intermedi del Ciclo di Krebs (come  $\alpha$ -chetoglutarato, succinil-CoA, fumarato) che convergono verso l'**OA**, oppure convertiti direttamente in **piruvato**. Una volta ottenuto l'**OA**, la cellula può deviare questo intermedio verso la via della gluconeogenesi.

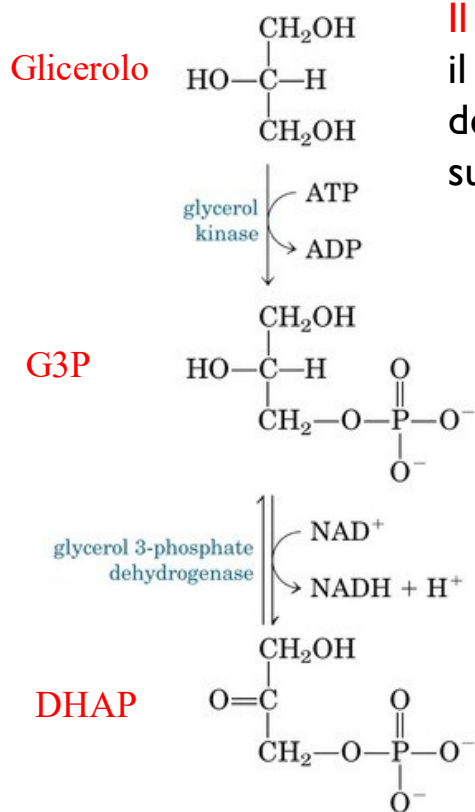


Solo lisina (K) e leucina (L) non sono glucogenetici, e sono detti chetogenici

L'utilizzo di amminoacidi come carburante per alimentare la gluconeogenesi diventa massivo durante il **digiuno prolungato**, quando il corpo inizia a degradare le proteine muscolari per mantenere la glicemia costante.

# I Mammiferi non convertono gli Acidi Grassi in Glucosio

Mentre i trigliceridi (glicerolo + 3 acidi grassi), sono la principale riserva energetica, solo il **glicerolo** e' un componente gluconeogenetico, mentre le catene aciliche degli acidi grassi non possono essere utilizzate per produrre nuovo glucosio.



Il **glicerolo**, rilasciato dai tessuti adiposi, raggiunge il **fegato** dove viene convertito in un intermedio della gluconeogenesi/glicolisi, attraverso la successione di due enzimi **citoplasmatici**:

- **Glicerolo chinasi**: fosforila il **glicerolo** a **glicerolo 3P (G3P)** a spese di un ATP.
- **Glicerolo-3P deidrogenasi (G3PDH)**: ossida il **G3P** a **diidrossiacetone fosfato (DHAP)**.

Destino: Il **DHAP** è un intermedio comune che può risalire verso il glucosio o scendere verso il piruvato.

Le catene aciliche degli acidi grassi sono **chetogeniche**: producono esclusivamente **acetil-Coa**, il quale può solo entrare nel ciclo di Krebs (venendo ossidato a CO<sub>2</sub>) o essere utilizzato per la sintesi di corpi chetonici (da cui il termine "chetogenici").

