

GLUCONEOGENESI

Sintesi del glucosio a partire da precursori non glucidici che sono:

OSSALACETATO, PIRUVATO e LATTATO

AMMINOACIDI GLUCOGENETICI: perchè si trasformano in ossalacetato e quindi glucosio

GLICEROLO (dai triacilgliceroli)

1

IMPORTANZA DELLA GLUCONEOGENESI

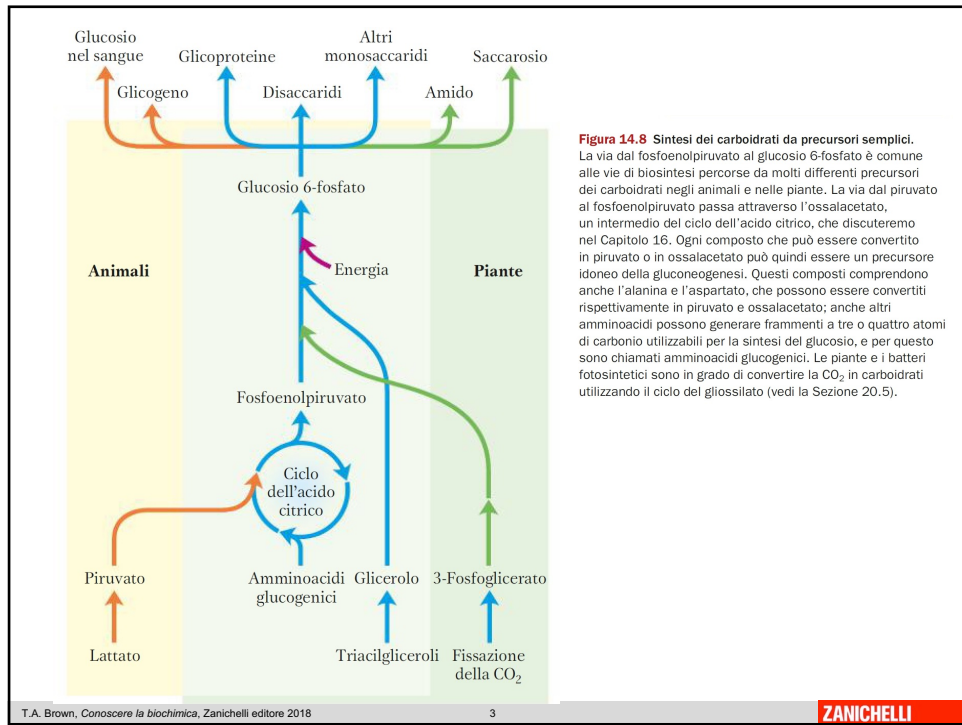
serve a rifornire l'organismo di glucosio in condizioni energetiche estreme: digiuno, esercizio fisico intenso, riserve glucidiche scarse, diabete

QUANDO SI ATTIVA?

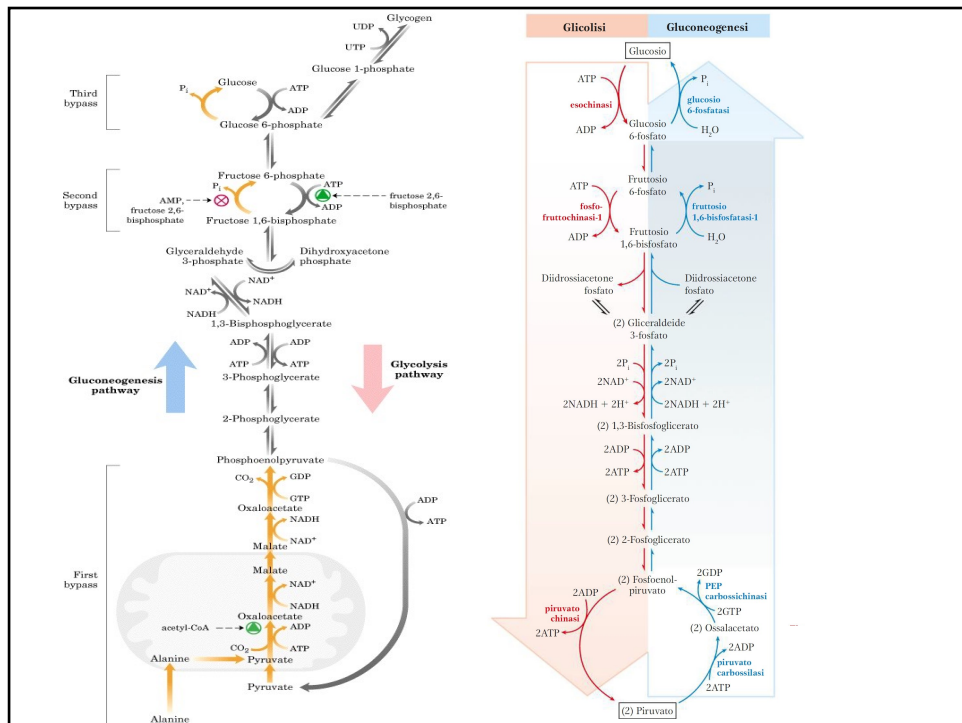
Il glicogeno epatico può fornire energia al cervello per 12 ore di digiuno; crisi di fame del ciclista (attività sportiva intensa con consumo di glicogeno)

Passato questo tempo, il fegato attiva la gluconeogenesi per mantenere il cervello in funzione il più a lungo possibile.

2



3



4

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 + H₂O → fructose 6-phosphate + P_i	
Fructose 6-phosphate ⇌ glucose 6-phosphate	
Glucose 6-phosphate + H₂O → glucose + P_i	
<i>Sum: 2 Pyruvate + 4ATP + 2GTP + 2NADH + 4H₂O → glucose + 4ADP + 2GDP + 6P_i + 2NAD⁺ + 2H⁺</i>	

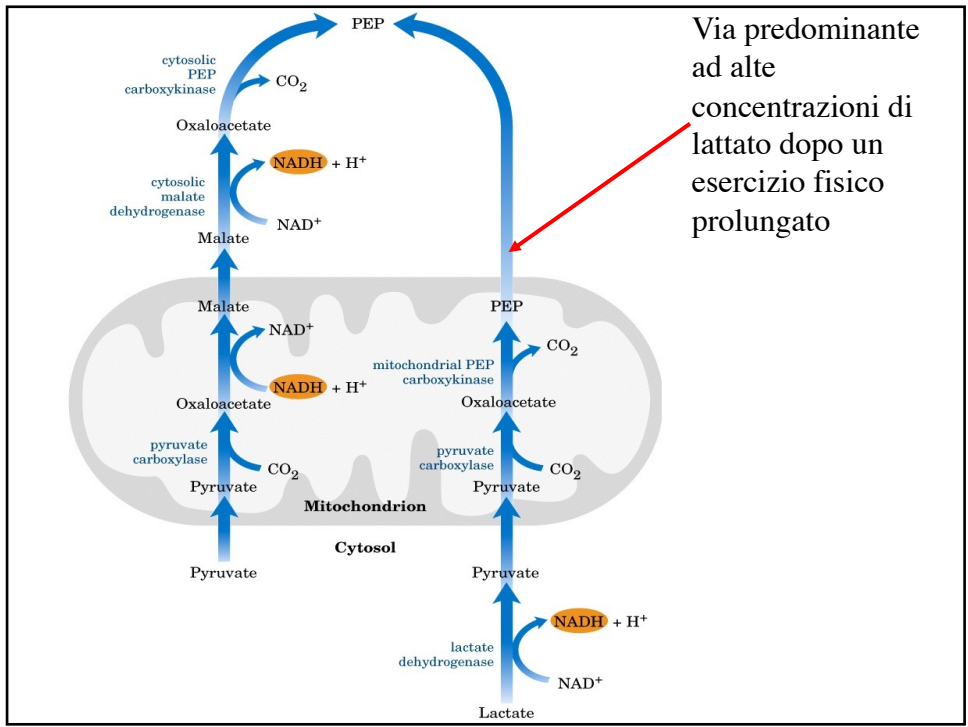
Le reazioni di deviazione sono in rosso, tutte le altre sono reazioni reversibili della glicolisi.
 La gluconeogenesi è energeticamente dispendiosa, per ogni molecola di glucosio prodotta vengono consumati 6 legami fosforici ad alta energia.

5

La CO₂, attivatore del piruvato, viene organicata e rilasciata. La gluconeogenesi attraversa il mitocondrio perché vi è un'alta [NADH] essenziale. Nello stesso tempo la gluconeogenesi rifornisce il citosol di NADH dove la concentrazione è bassa. La reazione da ossalacetato a PEP è praticamente irreversibile a causa della bassa [PEP].

The diagram illustrates the metabolic pathway of gluconeogenesis, highlighting the 'First bypass' in the mitochondrion. Key steps include: Alanine → Pyruvate (involving acetyl-CoA and CO₂); Pyruvate → Oxaloacetate (involving CO₂ and ATP); Oxaloacetate → Malate (involving NADH and NAD⁺); Malate → Oxaloacetate (involving NADH and NAD⁺); Oxaloacetate → Phosphoenolpyruvate (PEP) (involving CO₂ and GTP); PEP → 3-Phosphoglycerate (involving H₂O); 3-Phosphoglycerate → 2-Phosphoglycerate; 2-Phosphoglycerate → 1,3-Bisphosphoglycerate (involving ATP and ADP). The Glycolysis pathway is shown as a red arrow pointing down, and the Gluconeogenesis pathway as a blue arrow pointing up.

6



Via predominante ad alte concentrazioni di lattato dopo un esercizio fisico prolungato

7

1. Conversione di piruvato in fosfoenolpiruvato PEP mediante 2 reazioni esoergoniche

(a) Conversione di piruvato in ossalacetato:

CC(=O)C(=O)[O-] + H2O + ATP + biotina -> CC(=O)C(=O)C(=O)[O-] + ADP + Pi

(b) Conversione di ossalacetato in fosfoenolpiruvato:

CC(=O)C(=O)C(=O)[O-] + GTP -> C=C([O-])C(=O)[O-] + CO2 + GDP

The diagram shows the 'First bypass' pathway. In the cytosol, pyruvate is converted to oxaloacetate by pyruvate carboxylase (consuming ATP and biotin). Oxaloacetate is then converted to malate by malate dehydrogenase (producing NADH). Malate is transported into the mitochondrion and converted back to oxaloacetate by mitochondrial malate dehydrogenase (producing NADH). Oxaloacetate then combines with acetyl-CoA to form citrate, which is converted back to pyruvate by citrate lyase (releasing CO₂ and producing acetyl-CoA). Pyruvate is then converted to phosphoenolpyruvate (PEP) by PEP carboxykinase (consuming GTP and producing CO₂ and GDP). PEP is then transported back to the cytosol.

Figura 14.10 Sintesi del fosfoenolpiruvato dal piruvato. (a) Nei mitocondri il piruvato viene convertito in ossalacetato in una reazione biotina-dipendente catalizzata dalla piruvato carbossilasi. (b) Nel citosol l'ossalacetato è trasformato in fosfoenolpiruvato dalla PEP carbossichinasi. La CO₂ fissata nella reazione della piruvato carbossilasi viene di nuovo rilasciata. La decarbossilazione porta a un riarrangiamento elettronico, che facilita l'attacco dell'ossigeno carbonilico del piruvato sul gruppo fosforico e del GTP.

T.A. Brown, *Conoscere la biochimica*, Zanichelli editore 2018 8 **ZANICHELLI**

8

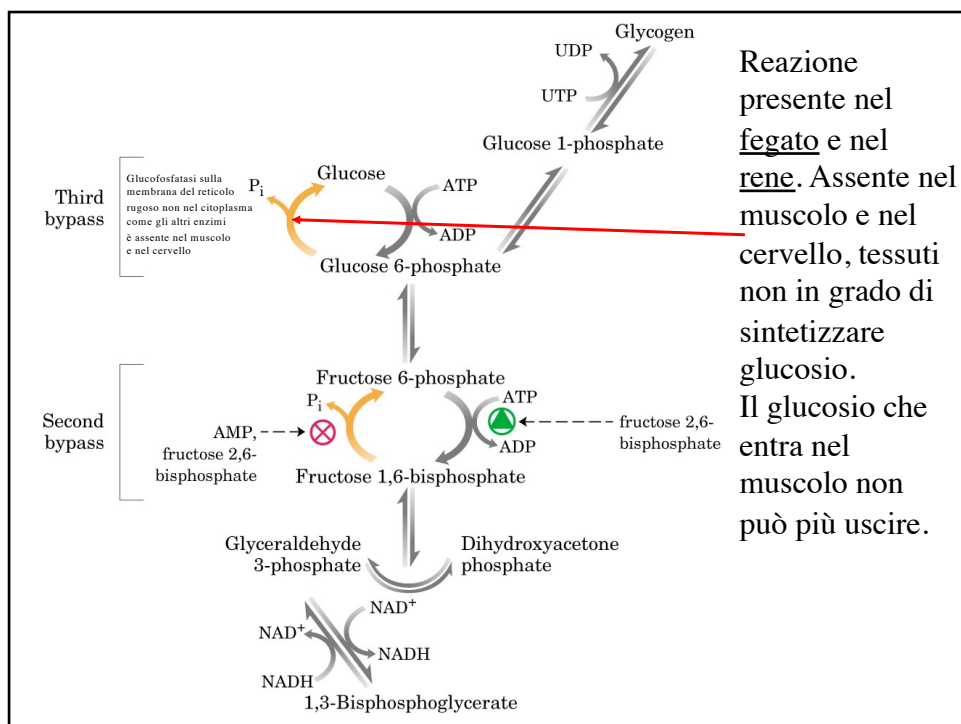
2. Conversione di fruttosio 1,6-bisfosfato in fruttosio 6-fosfato

La seconda deviazione è catalizzata da un enzima Mg^{2+} dipendente, la fruttosio 1,6-bisfosfatasi (FBPasi-1), che promuove l'idrolisi irreversibile del gruppo fosforico sull'atomo C-1.

3. Conversione di glucosio 6-fosfato in glucosio

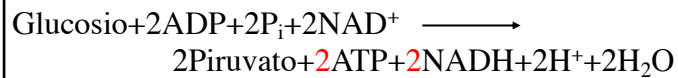
La terza deviazione, la defosforilazione del glucosio 6-P a glucosio è catalizzata dall'enzima glucosio 6-fosfatasi (Mg^{2+} dipendente) che non porta alla sintesi di ATP ed è l'idrolisi irreversibile di un estere fosforico.

9

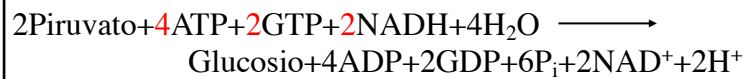


10

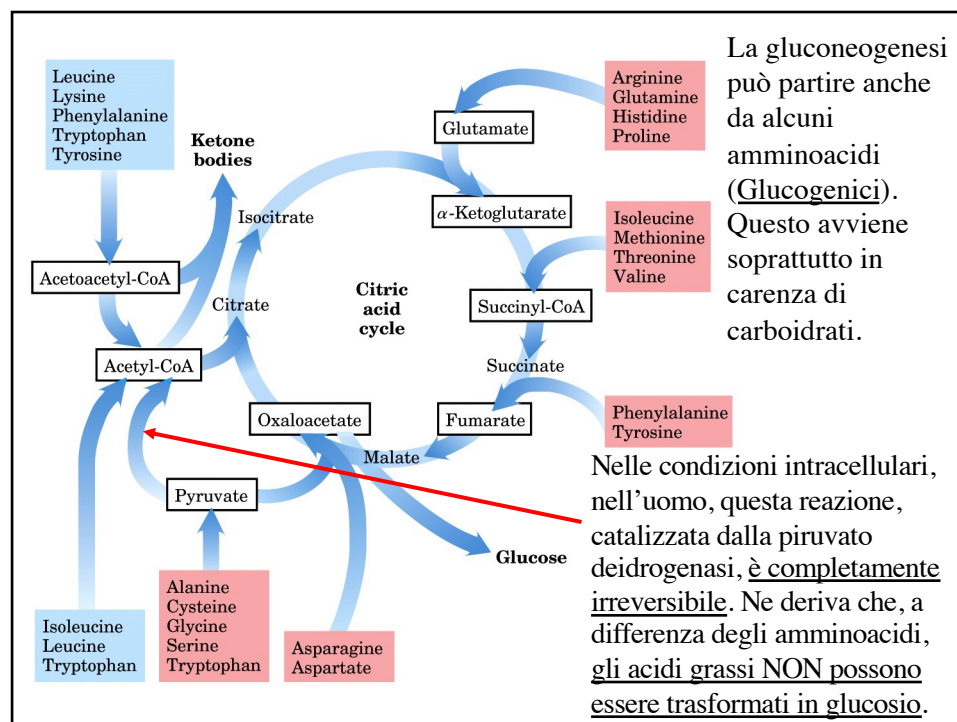
LA GLICOLISI, DA UN PUNTO DI VISTA ENERGETICO, NON È LA REAZIONE INVERSA DELLA GLUCONEOGENESI...



LA GLUCONEOGENESI È ENERGETICAMENTE COSTOSA ED IRREVERSIBILE

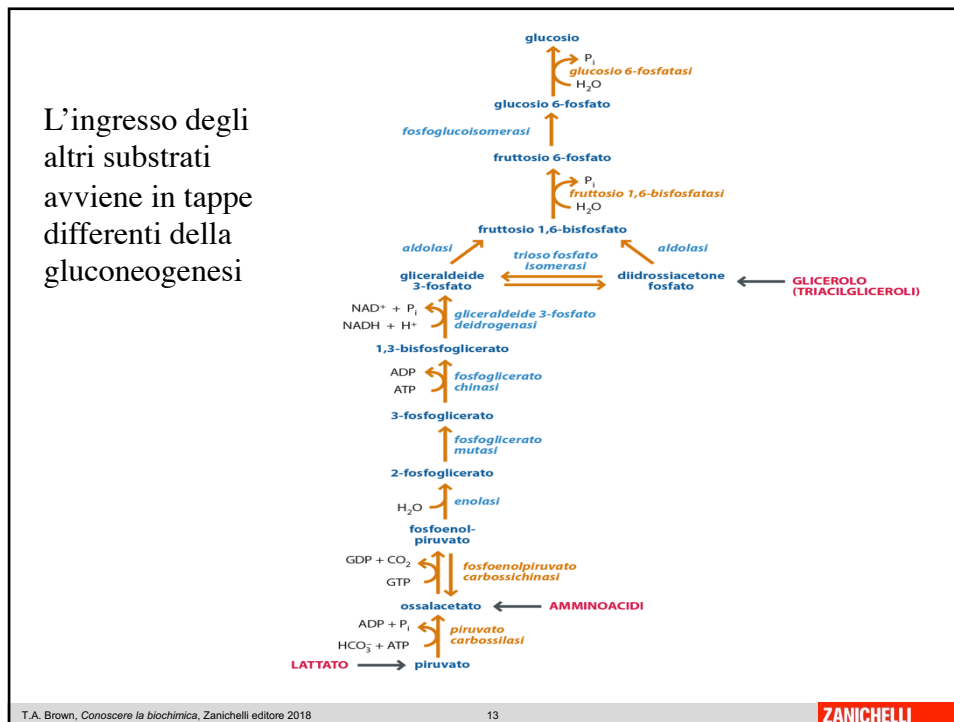


11



12

L'ingresso degli altri substrati avviene in tappe differenti della gluconeogenesi



13

La gluconeogenesi deve essere regolata

Si deve attivare in caso di mancanza di glucidi a cui il fegato risponde sintetizzando glucosio da inviare al cervello

Contemporaneamente inibire la degradazione del glucosio (glicolisi)

14

Regolazione coordinata della glicolisi e della gluconeogenesi

AMP	- inattiva la fruttosio 1,6 bisfosfatasi - attiva la fosfofruttochinasi 1	inattiva la gluconeogenesi attiva la glicolisi
ATP	- attiva la fruttosio 1,6 bisfosfatasi - inattiva la fosfofruttochinasi 1	attiva la gluconeogenesi inattiva la glicolisi
Citrato	- attiva la fruttosio 1,6 bisfosfatasi - inattiva la fosfofruttochinasi 1	attiva la gluconeogenesi inattiva la glicolisi
ATP	- attiva la piruvato carbossilasi - inattiva la piruvato chinasi	attiva la gluconeogenesi inattiva la glicolisi
ADP	- inattiva piruvato carbossilasi	inattiva la gluconeogenesi
Acetil CoA	- attiva la piruvato carbossilasi	attiva la gluconeogenesi

Le due vie non funzionano contemporaneamente perchè l'energia chimica si perderebbe in calore.

15

Fruttosio 2,6-bisfosfato

Il principale regolatore per entrambe le vie metaboliche è il **fruttosio 2,6-bisfosfato**

Il fruttosio-2,6-bisfosfato è un modulatore allosterico

- Attiva la fosfofruttochinasi-1 (PFK-1);
- Inattiva la fruttosio 1,6 bisfosfatasi.

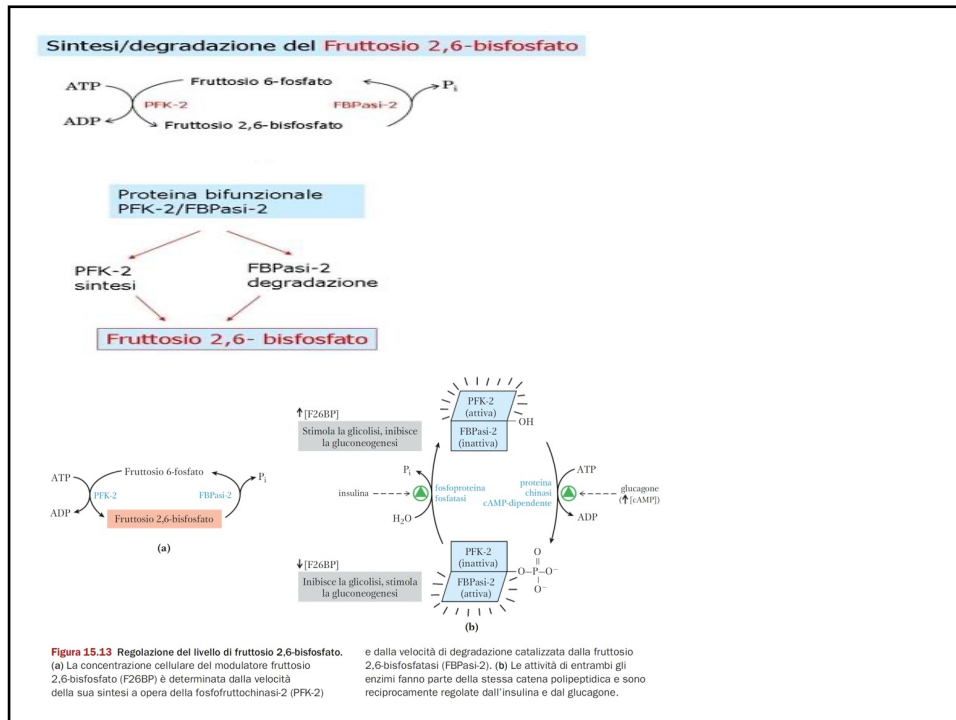
La regolazione delle due vie metaboliche dipende dalla **concentrazione del fruttosio 2,6-bisfosfato**

La sintesi del fruttosio 2,6-bisfosfato è promossa dalla **fosfofruttochinasi-2 (PFK-2)**, mentre la degradazione è catalizzata dalla **fruttosio 2,6-bisfosfatasi (FBPasi2)**.

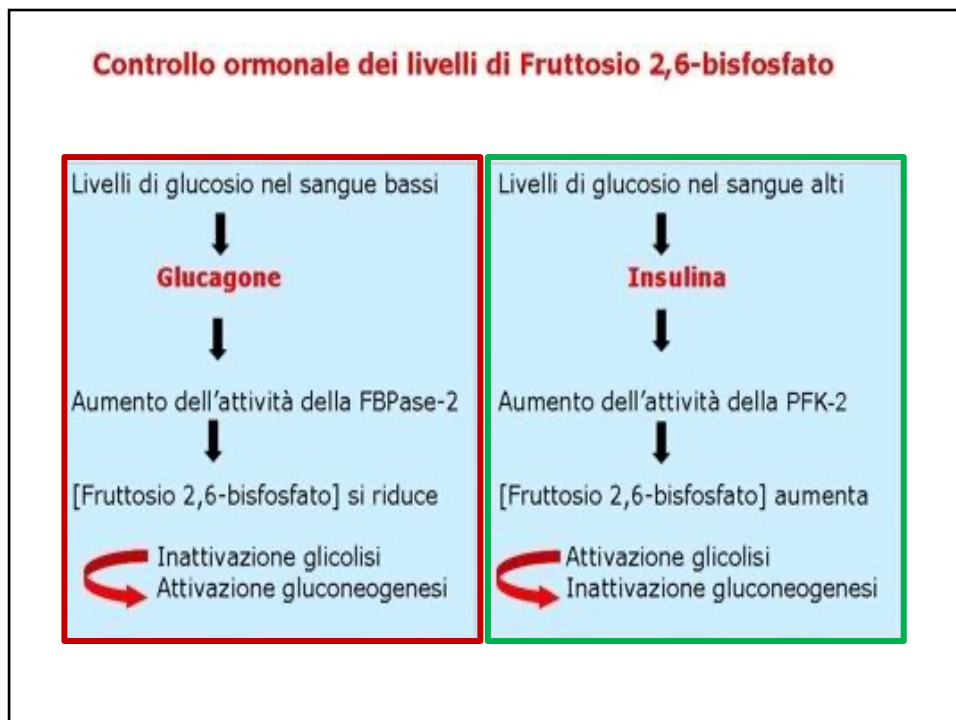
La PFK-2 e la FBPasi-2 fanno parte della stessa proteina bifunzionale.

Le due attività enzimatiche e di conseguenza i livelli di fruttosio 2,6-bisfosfato sono regolati dagli ormoni **glucagone e insulina**

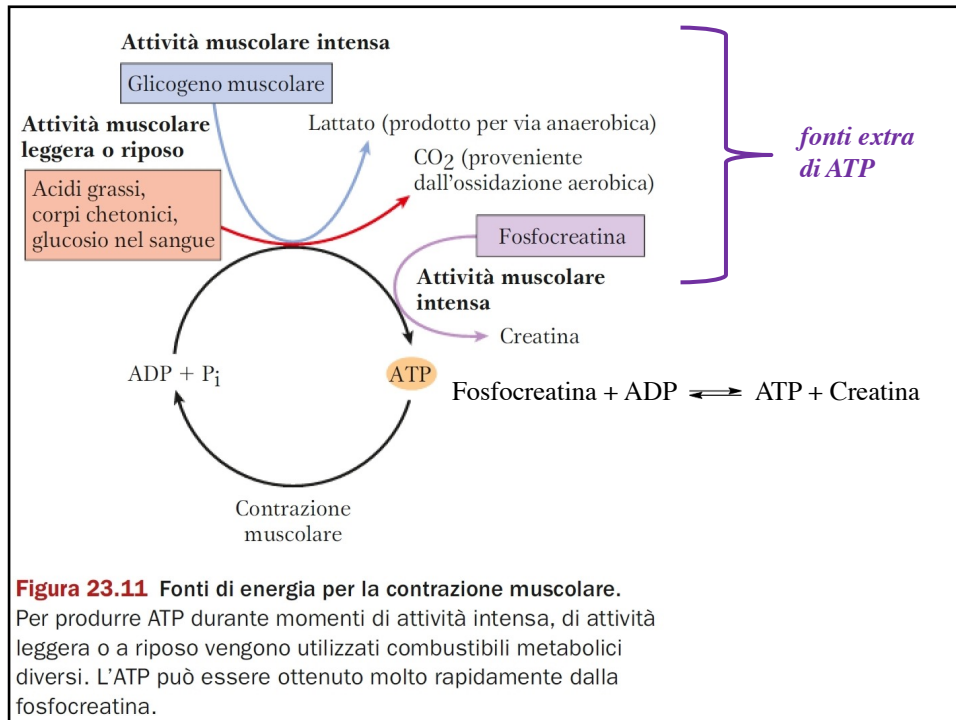
16



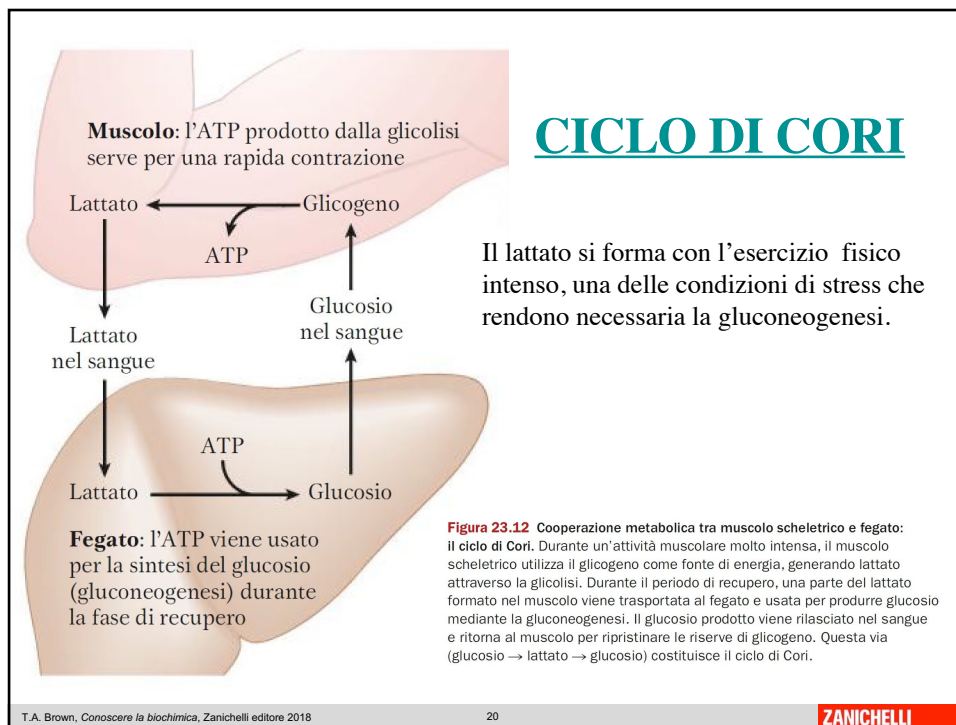
17



18



19



20