

GLUCONEOGENESI

Via ubiquitaria di sintesi del GLUCOSIO a partire da precursori non saccaridici



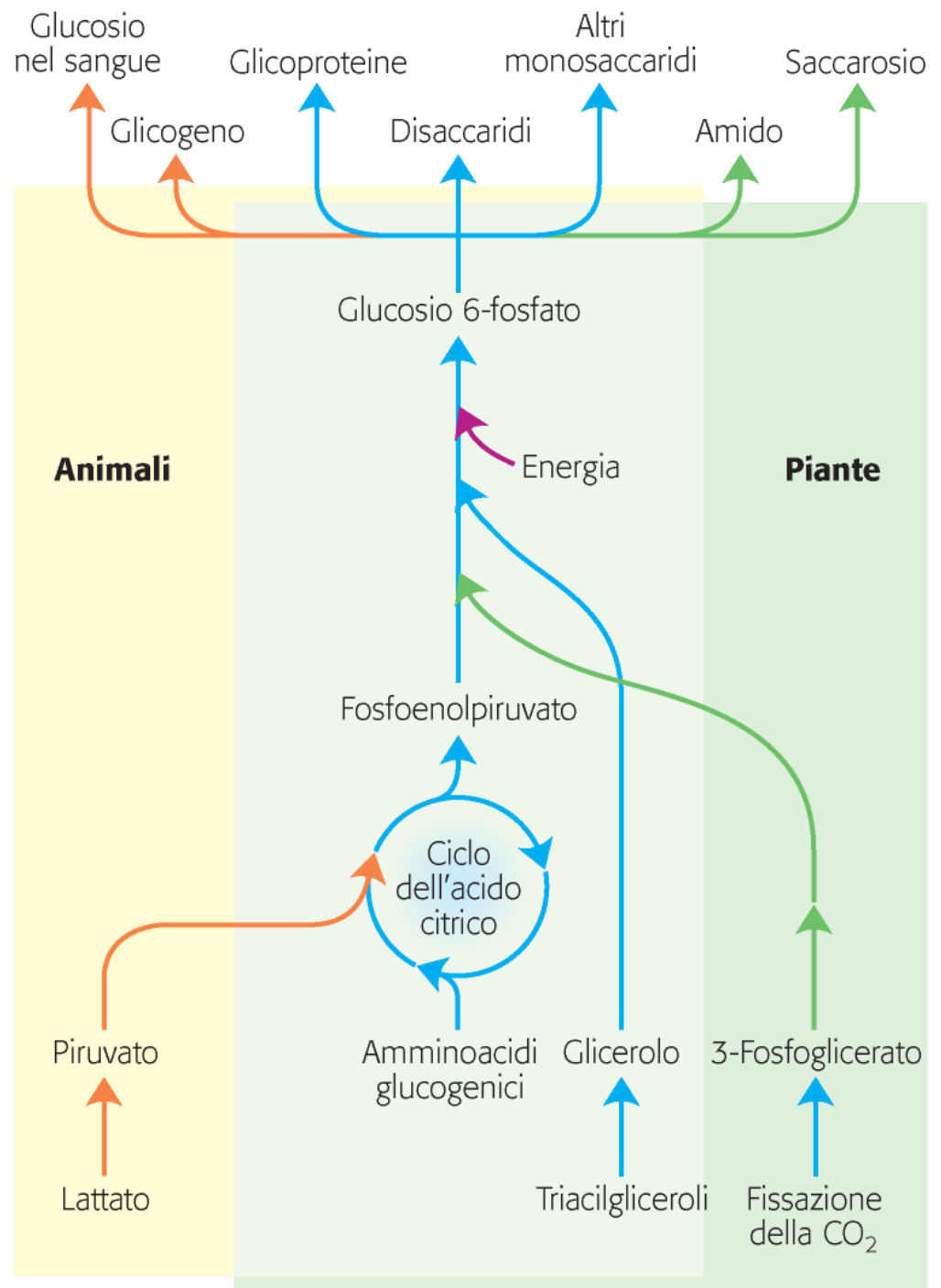
Negli animali: lattato, piruvato, glicerolo ed alcuni amminoacidi



Nelle piante e alcuni microrganismi: anche acidi grassi (acetil-CoA)

- Via universale identificata in animali, piante , funghi e microrganismi
- Nei mammiferi è necessaria in quanto vari organi e tessuti (cervello, sistema nervoso, muscoli, parte midollare del rene, testicoli, eritrociti e tessuti embrionali) usano il **glucosio come unica o principale fonte di energia**
- Ha luogo prevalentemente nel fegato e nella corteccia renale: il glucosio poi passa nel sangue per essere trasportato agli altri organi

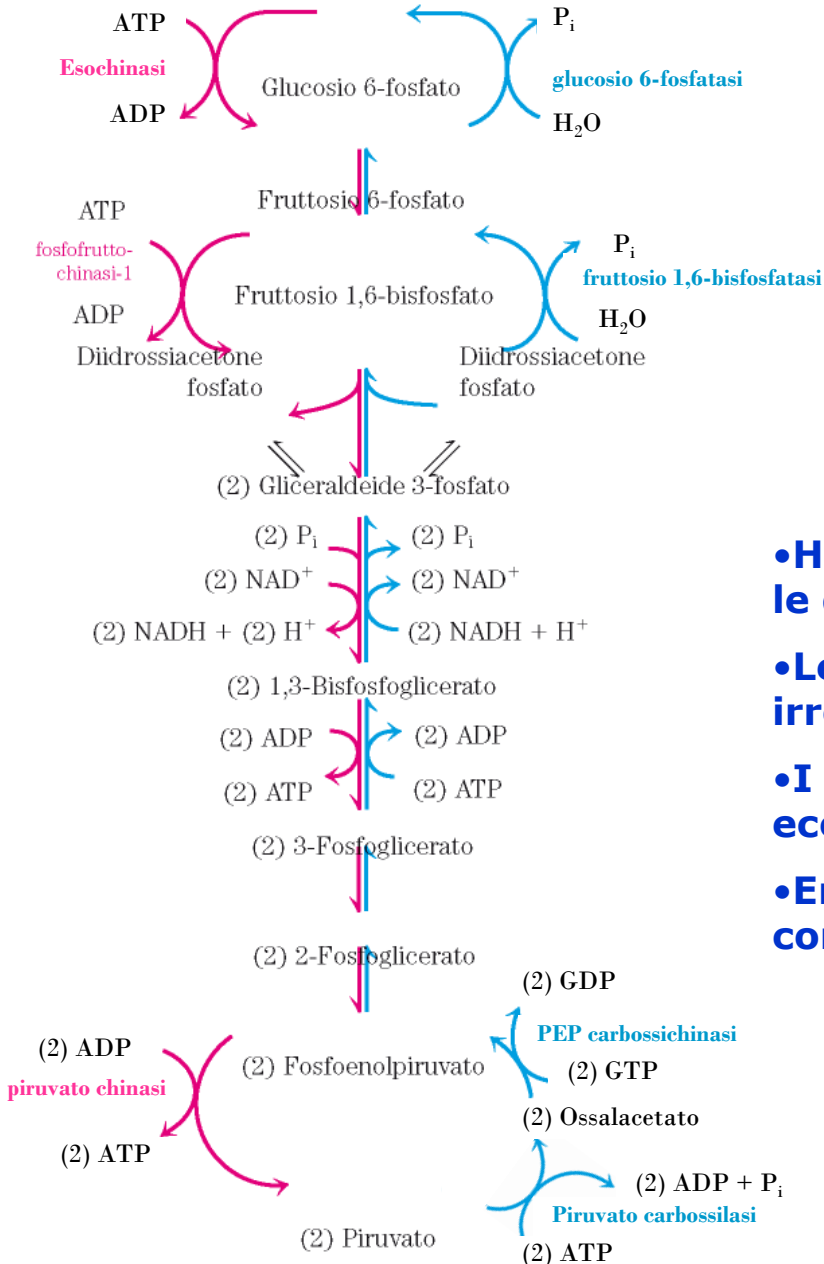
GLUCONEOGENESI



Glicolisi

Gluconeogenesi

Glucosio



← 3^a deviazione

← 2^a deviazione

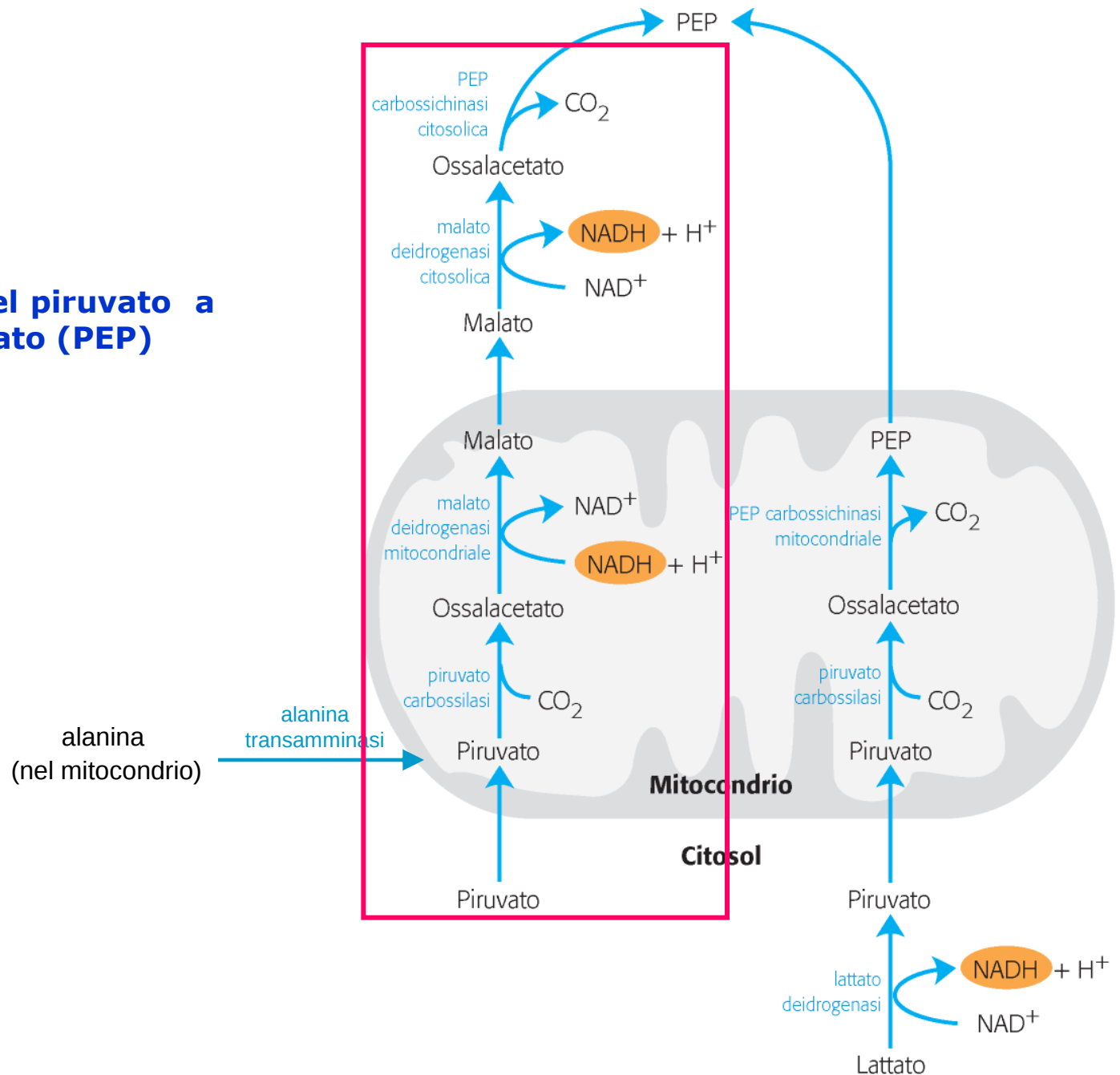
GLICOLISI / GLUCONEOGENESI

- Hanno in comune 7 tappe che sono identiche per le due vie metaboliche
- Le tre tappe non in comune sono le tre reazioni irreversibili della glicolisi
- I due processi hanno luogo nel citosol, fatta eccezione per la prima deviazione
- Entrambi i processi sono irreversibili nelle condizioni cellulari

← 1^a deviazione

• **1^a deviazione**

Conversione del piruvato a fosfoenolpiruvato (PEP)

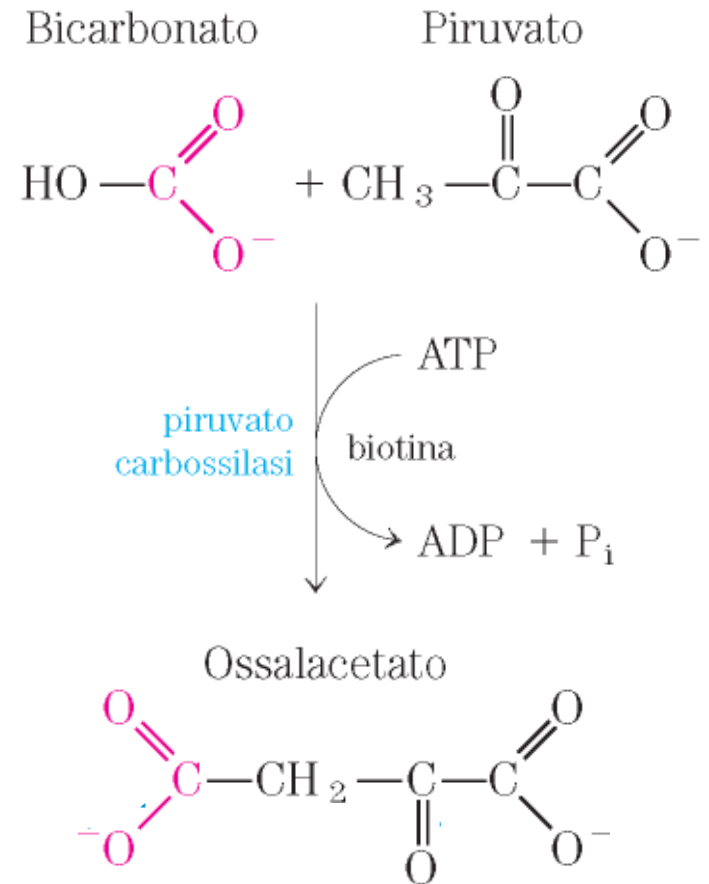
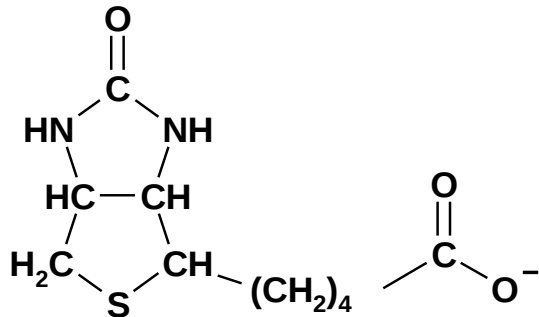


• **1ª deviazione** **Conversione del piruvato a fosfoenolpiruvato (PEP)**

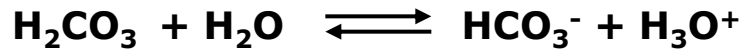
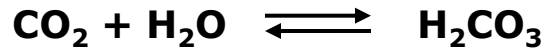
Nel mitocondrio: conversione del piruvato ad ossalacetato



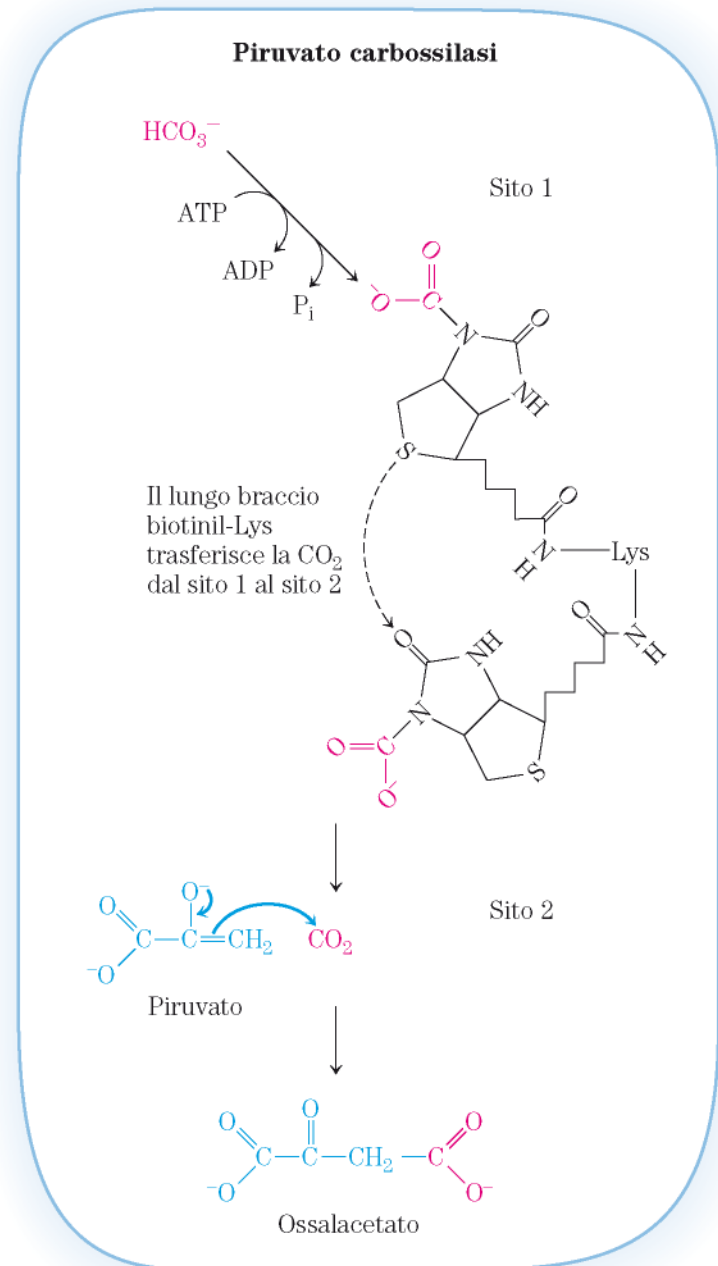
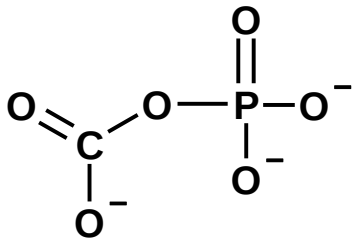
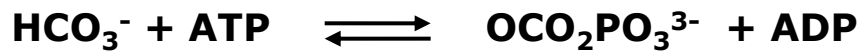
La reazione è catalizzata dall'enzima piruvato carbossilasi che richiede biotina come coenzima



formazione del bicarbonato

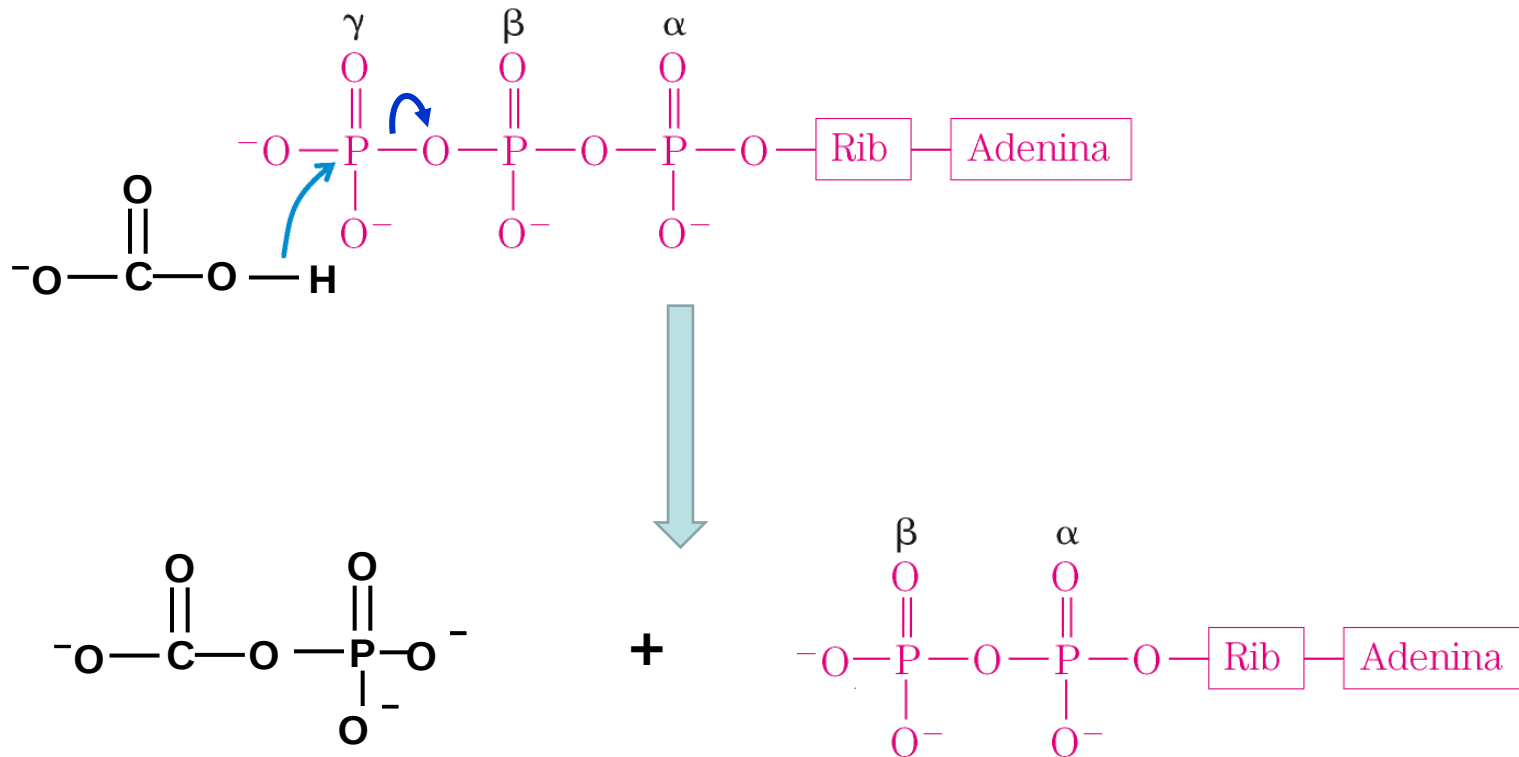
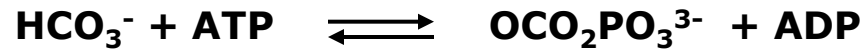


formazione del carbossifosfato



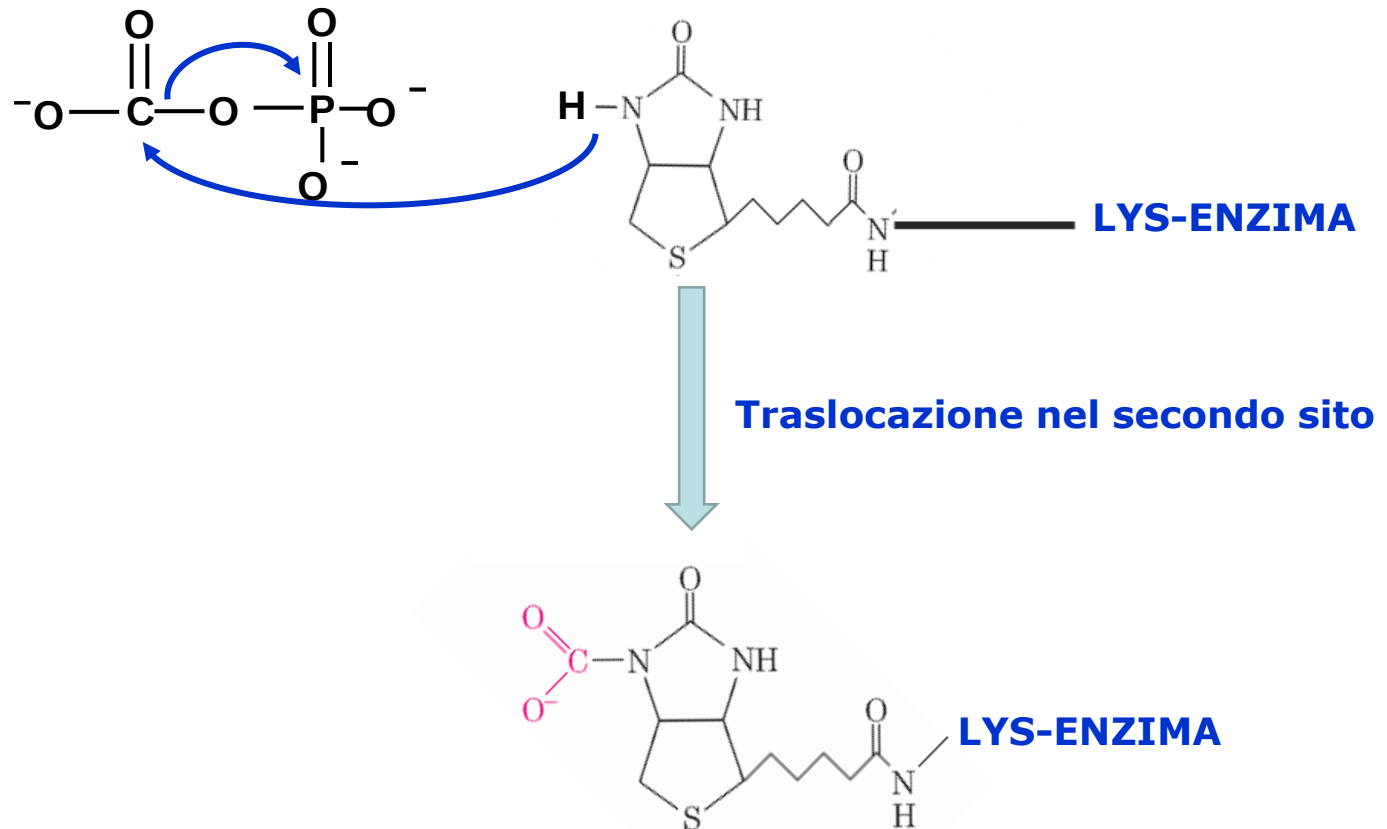
SITO 1 dell'enzima PIRUVATO CARBOSSILASI

formazione del carbossifosfato



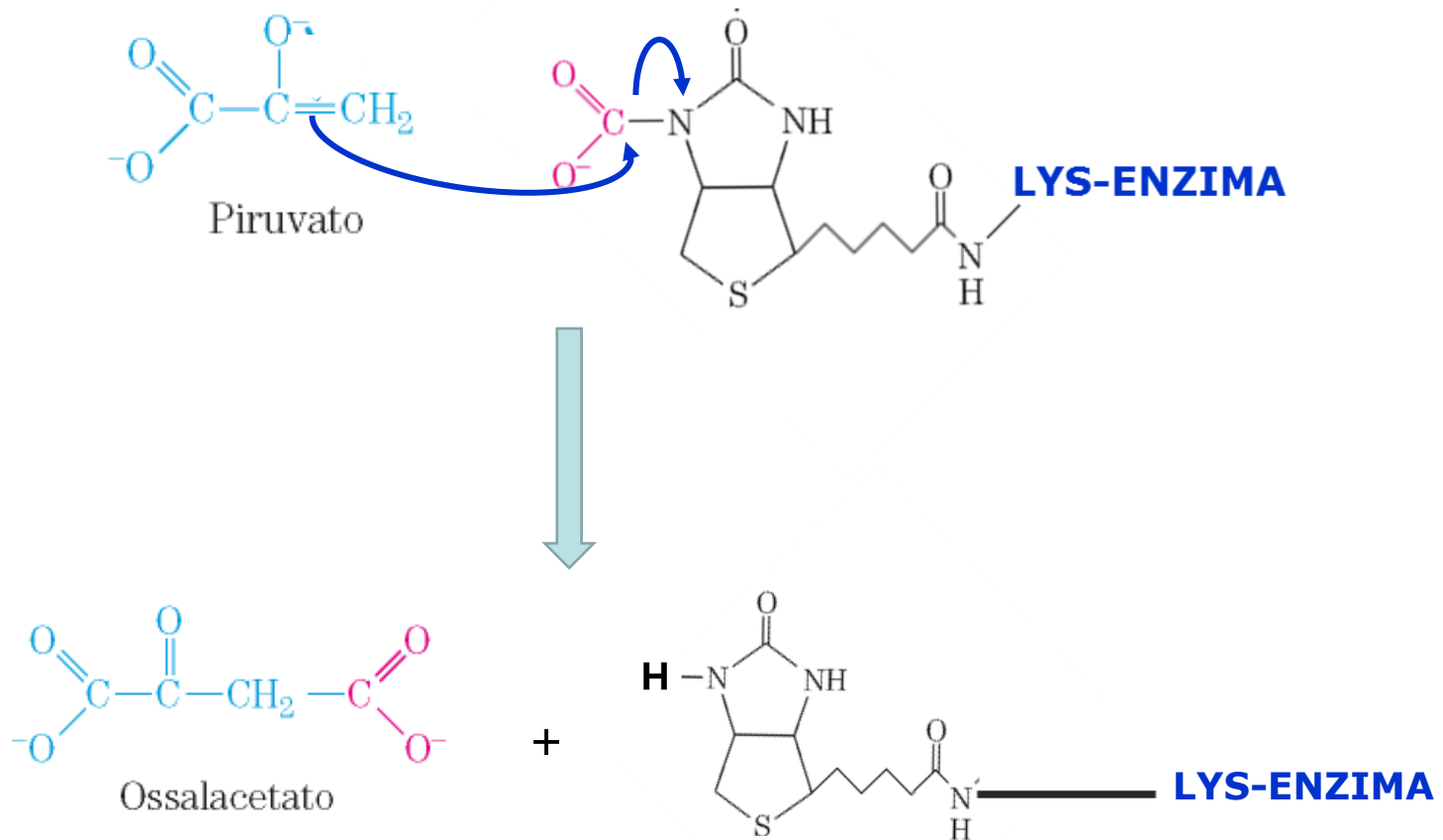
SITO 1 dell'enzima PIRUVATO CARBOSSILASI

formazione della carbossibiotina



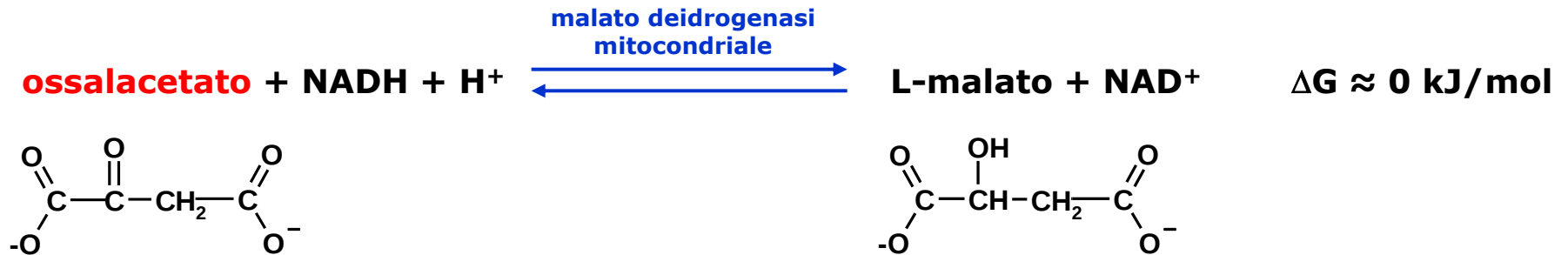
SITO 2 dell'enzima PIRUVATO CARBOSSILASI

formazione dell'ossalacetato



• **1ª deviazione** **Conversione del piruvato a fosfoenolpiruvato (PEP)**

Nel mitocondrio: riduzione di ossalacetato a malato



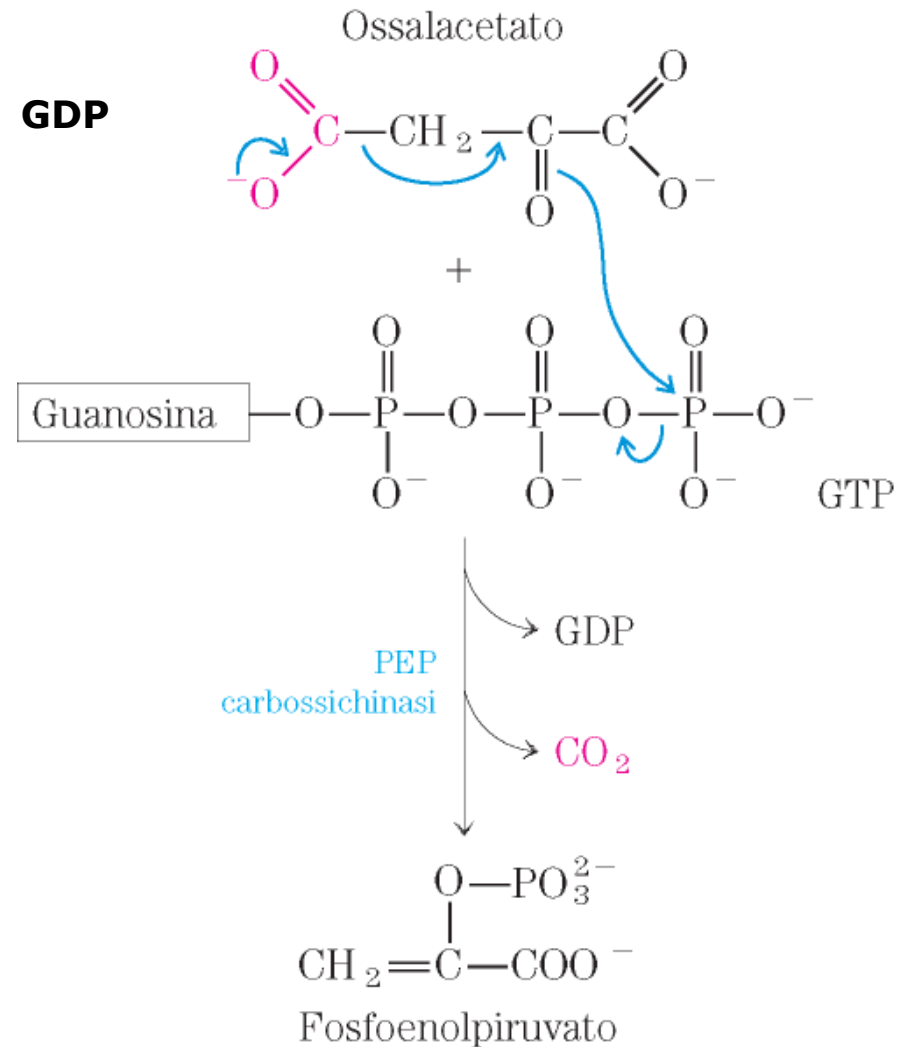
Il malato passa nel citosol tramite il trasportatore malato - α -chetoglutarato (proteina transmembrana della membrana mitocondriale interna)

Nel citosol: riossidazione del malato ad ossalacetato



• **1ª deviazione** **Conversione del piruvato a fosfoenolpiruvato (PEP)**

Nel citosol: conversione dell'ossalacetato a PEP



•1ª deviazione Conversione del piruvato a fosfoenolpiruvato (PEP)



stechiometria complessiva della 1ª deviazione

$$\Delta G'^{\circ} = 0,9 \text{ kJ/mol}$$

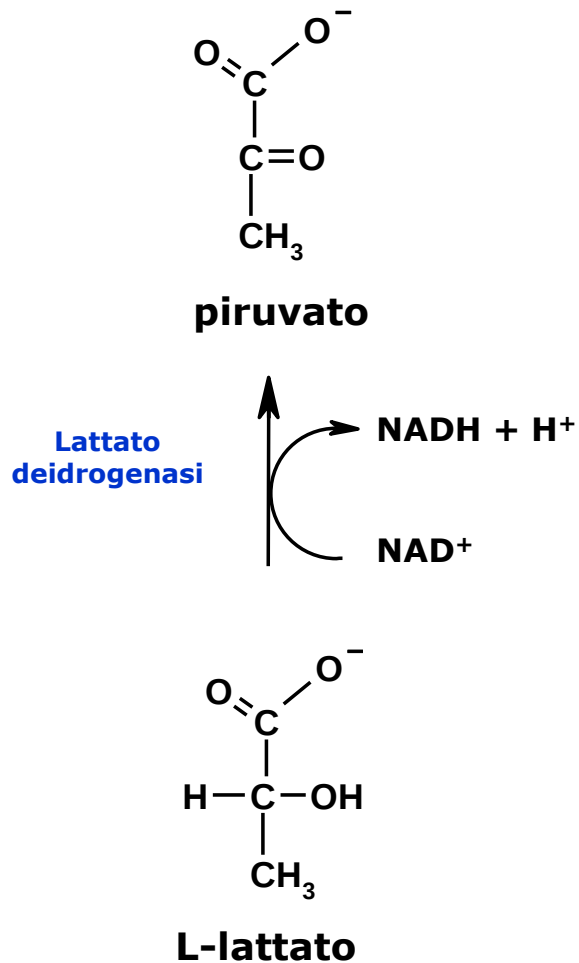
$$\Delta G = - 25 \text{ kJ/mol}$$

La 1ª deviazione serve

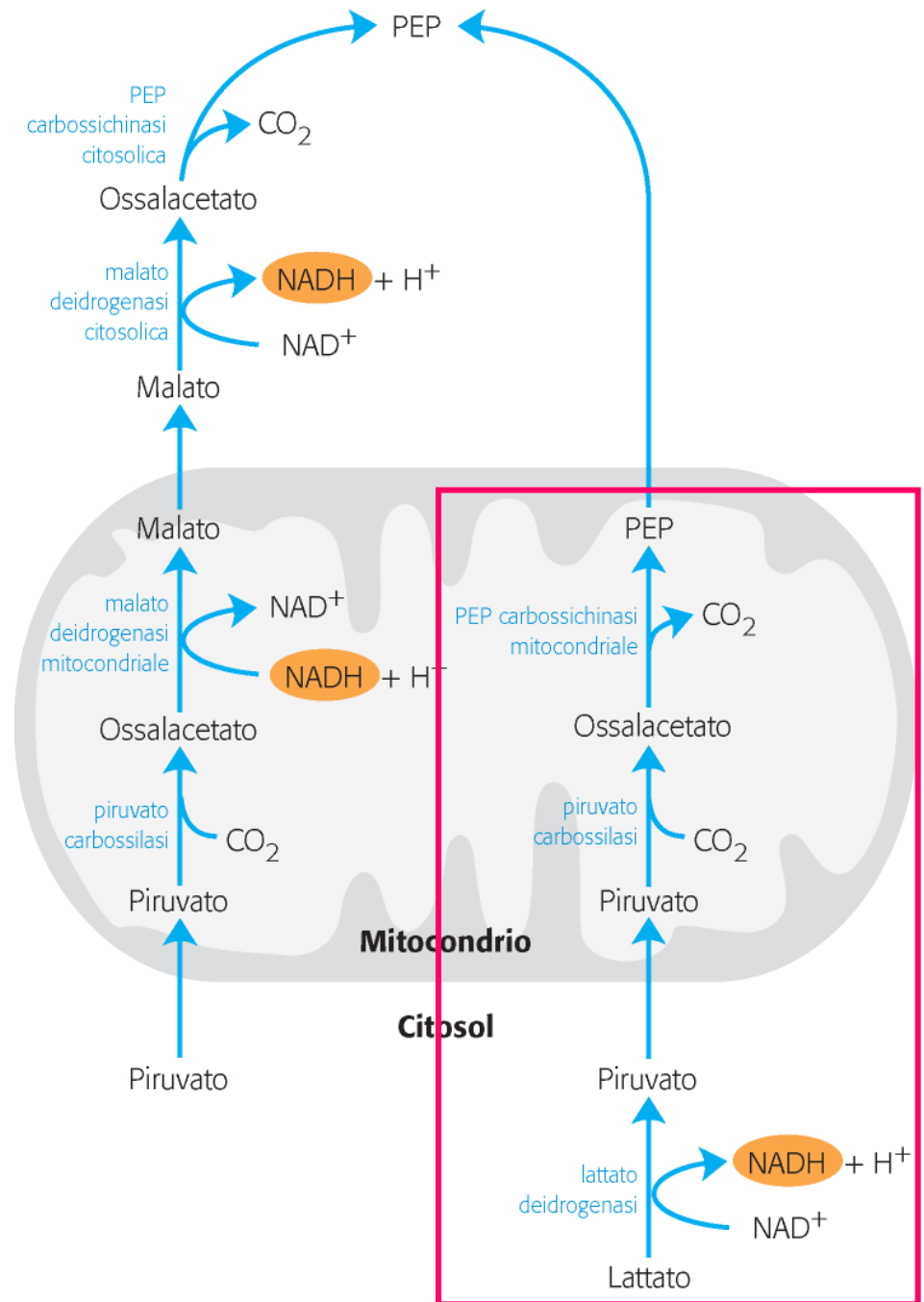
- ad attivare il piruvato per la formazione di fosfoenolpiruvato (la sequenza di reazioni di carbossilazione/decarbossilazione rende possibile la formazione di PEP a partire da ossalacetato)**
- a rigenerare NADH (prodotto nella riossidazione di malato ad ossalacetato) nel citosol necessario alla gluconeogenesi**

•1ª deviazione

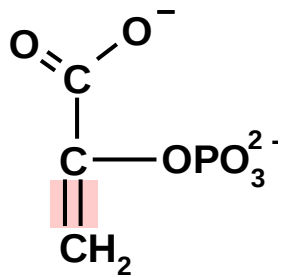
Conversione del piruvato fosfoenolpiruvato (PEP)



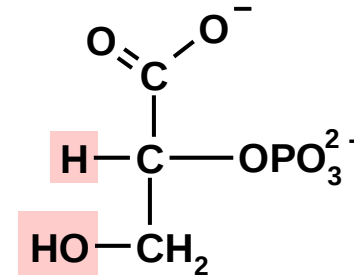
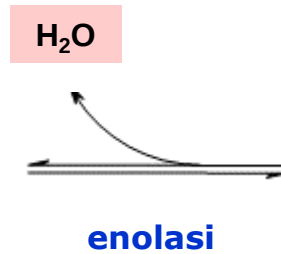
a



2) CONVERSIONE DEL FOSFOENOLPIRUVATO IN 2-FOSFOGLICERATO

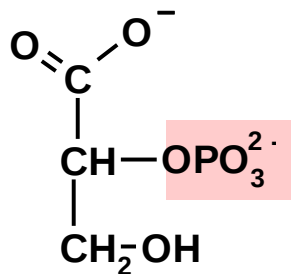


fosfoenolpiruvato

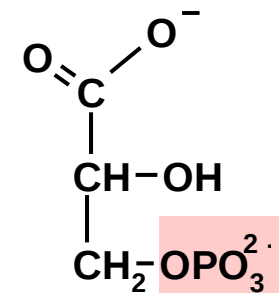
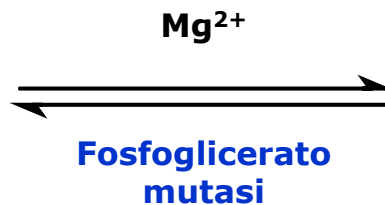


2-fosfoglicerato

3) CONVERSIONE DEL 2-FOSFOGLICERATO IN 3-FOSFOGLICERATO

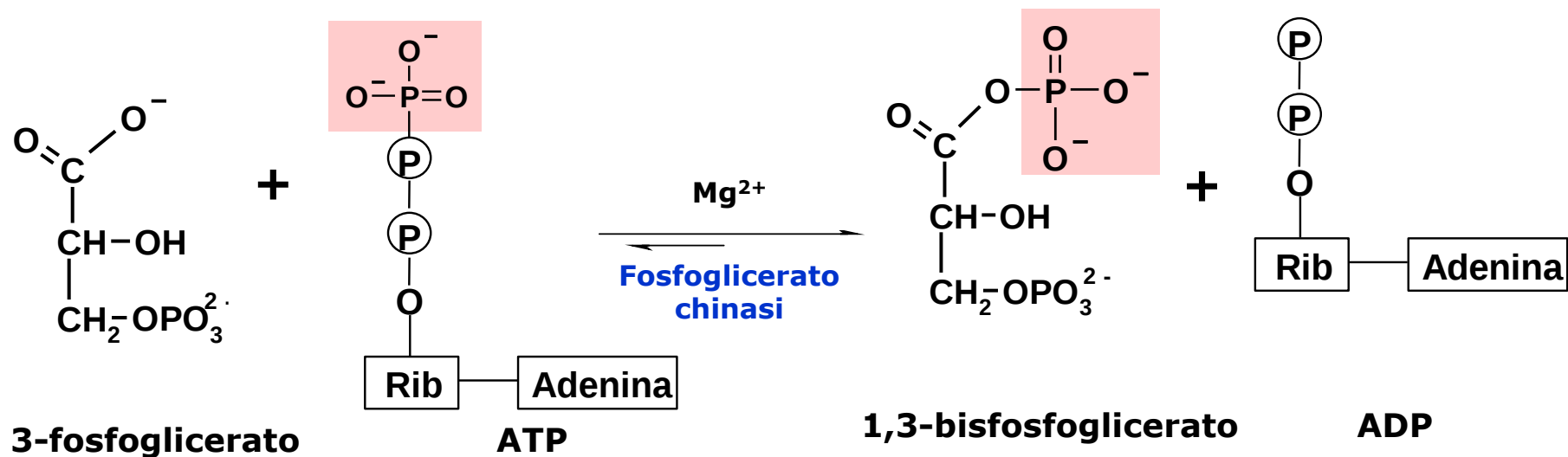


2-fosfoglicerato

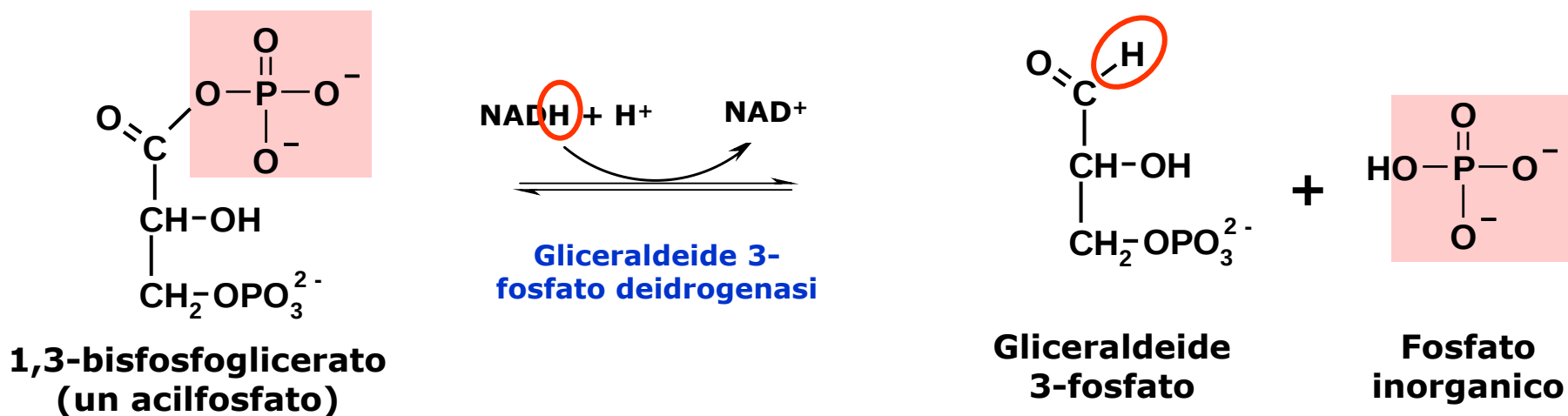


3-fosfoglicerato

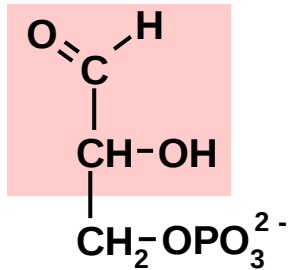
4) TRASFERIMENTO DEL GRUPPO FOSFORICO DALL'ATP AL 3-BISFOSFOGLICERATO



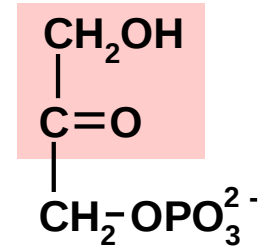
5) RIDUZIONE DELL' 1,3-BISFOSFOGLICERATO A GLICERALDEIDE 3-FOSFATO



6) INTERCONVERSIONE DEI TRIOSI FOSFATO

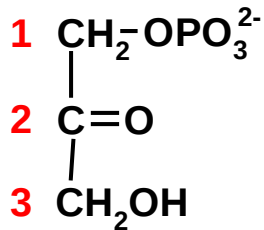


gliceraldeide-3-fosfato



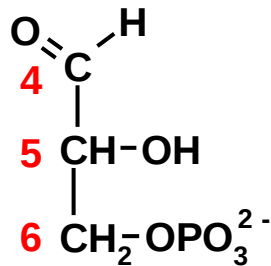
Diidrossiacetone fosfato

7) FORMAZIONE DEL FRUTTOSIO 1,6-BISFOSFATO

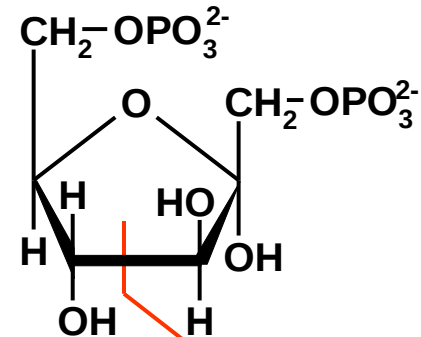


Diidrossiacetone fosfato

+



Gliceraldeide 3-fosfato

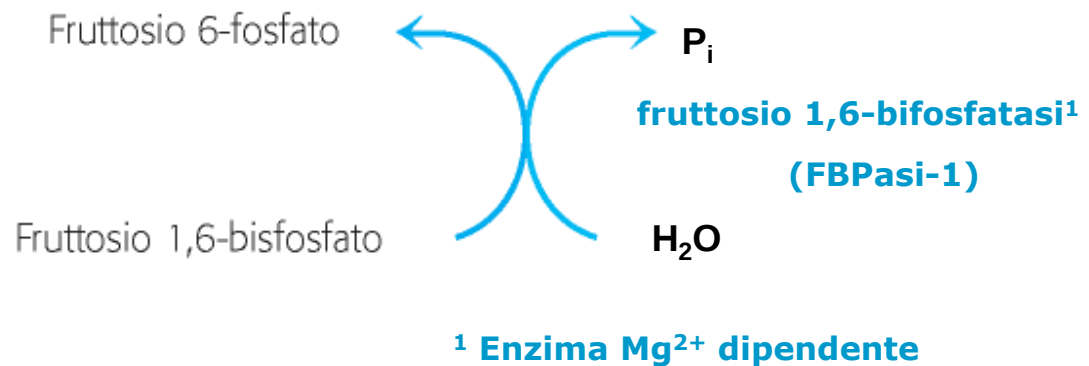
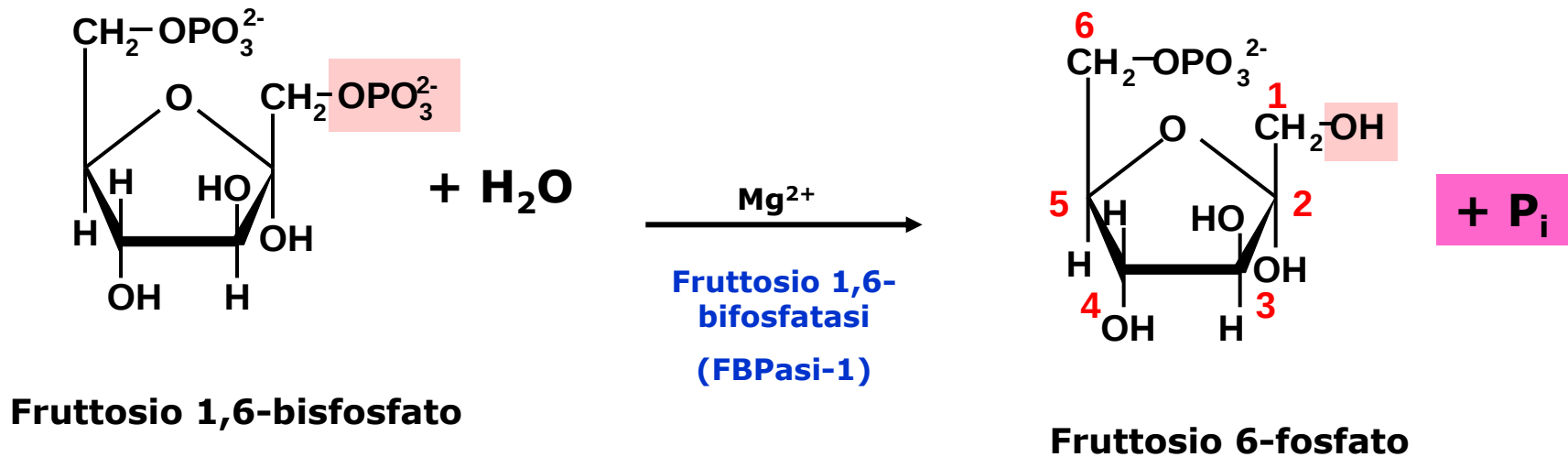


Fruttosio 1,6-bisfosfato

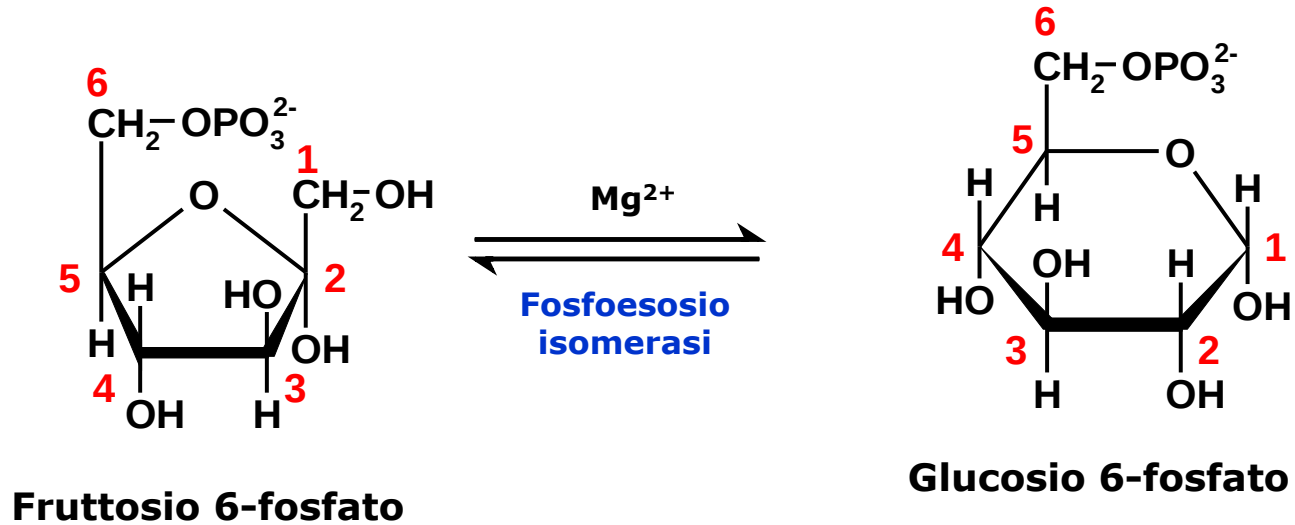
sito di scissione

8) CONVERSIONE DEL FRUTTOSIO 1,6-BIFOSFATO A FRUTTOSIO 6-FOSFATO

•2^a deviazione

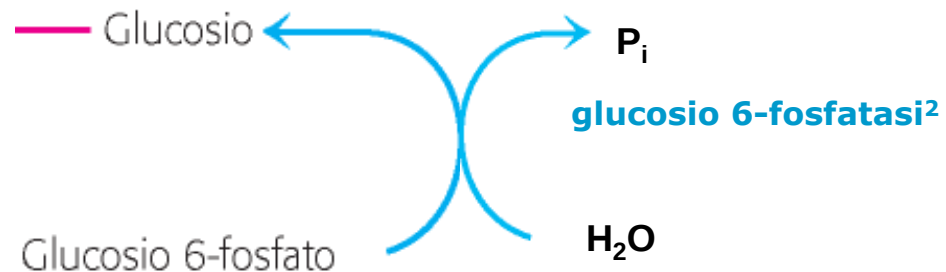
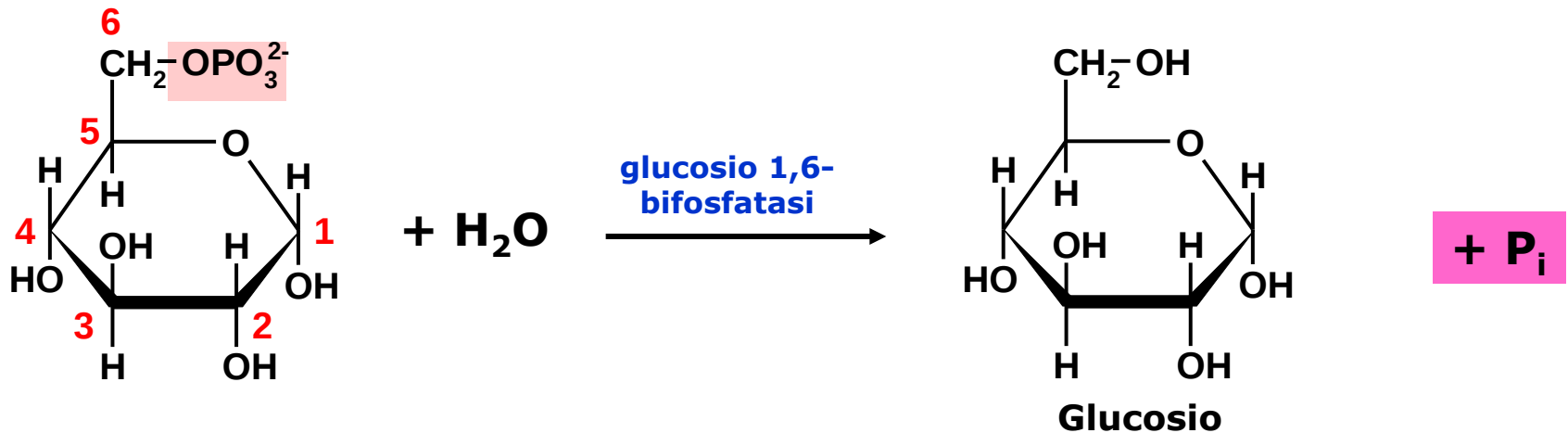


9) CONVERSIONE DEL FRUTTOSIO 6-FOSFATO A GLUCOSIO 6-FOSFATO



10) CONVERSIONE DEL GLUCOSIO 6-FOSFATO IN GLUCOSIO LIBERO

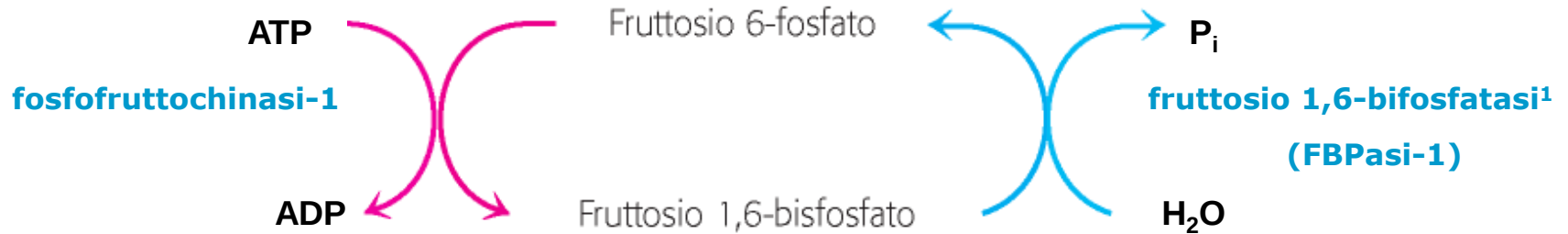
•3ª deviazione



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

² Enzima Mg²⁺ dipendente presente solo nel fegato e nei reni, gli unici organi che rilasciano glucosio libero nel sangue. In altri organi è assente per consentire l'ingresso del glucosio nella glicolisi

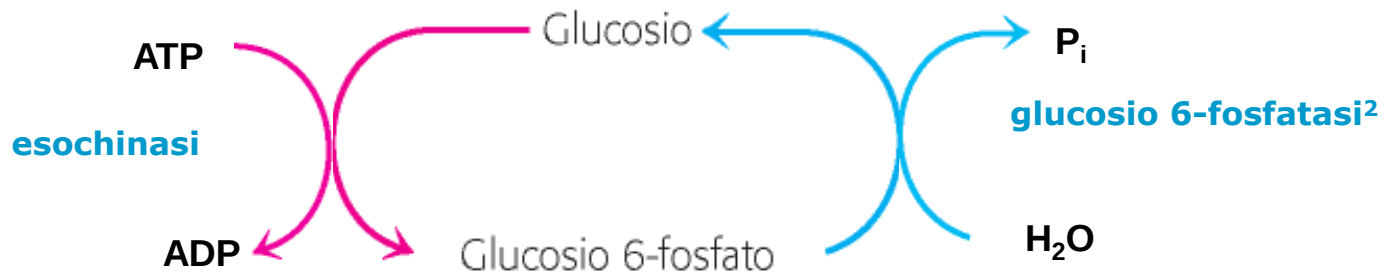
•**2ª deviazione** **Conversione del fruttosio-1,6-bifosfato in fruttosio-6-fosfato**



$$\Delta G'^{\circ} = - 16,3 \text{ kJ/mol}$$

¹ Enzima Mg²⁺ dipendente

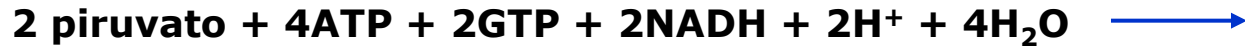
•**3ª deviazione** **Conversione del glucosio-6-fosfato in glucosio libero**



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

² Enzima Mg²⁺ dipendente presente solo nel fegato e nei reni, gli unici organi che rilasciano glucosio libero nel sangue. In altri organi è assente per consentire l'ingresso del glucosio nella glicolisi

stechiometria complessiva della GLUCONEOGENESI



$$\Delta G_{\text{reale}} = - 16 \text{ kJ/mol}$$

- 4 ATP** 2 usate nel mitocondrio per la conversione di piruvato ad ossalacetato
 2 usate nel citosol per la sintesi di 1,3-bisfosfoglicerato
- 2 GTP** usate nel citosol per la conversione di ossalacetato a fosfoenolpiruvato
- 2 NADH** usate nel citosol per la riduzione di 1,3-bisfosfoglicerato a gliceraldeide-3-fosfato
- 6P_i** 2 liberati nel mitocondrio nella conversione di piruvato ad ossalacetato
 2 nel citosol nella conversione di 1,3-bisfosfoglicerato a gliceraldeide-3-fosfato
 1 nel citosol nella conversione di fruttosio-1,6-difosfato a fruttosio-6-fosfato
 1 nel citosol nella conversione di glucosio-6-fosfato a glucosio libero

precursori GLUCOGENICI

- Piruvato, lattato
- Intermedi del ciclo dell'acido citrico (da amminocidi glucogenici)

Piruvato

Alanina

Cisteina

Glicina

Serina

Triptofano

Succinil-CoA

Isoleucina

Metionina

Treonina

Valina

α -chetoglutarato

Arginina

Glutammato

Glutammina

Istidina

Prolina

Fumarato

Fenilalanina

Tirosina

Ossalacetato

Asparagina

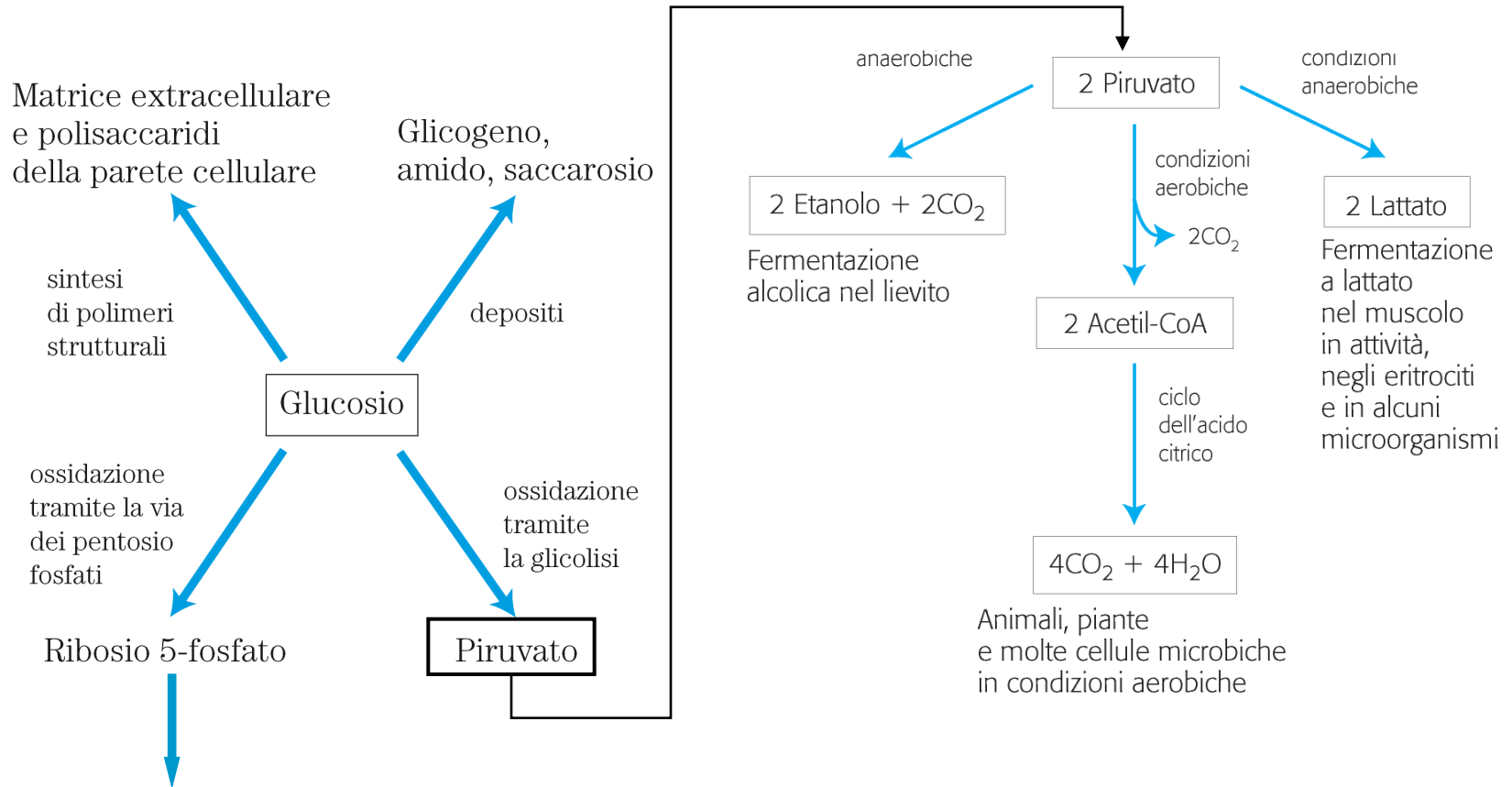
Aspartato

Dopo la rimozione dell'azoto lo scheletro di tali amminoacidi è avviato alla gluconeogenesi

Punti di ingresso degli scheletri carboniosi

Aminoacidi particolarmente importanti per la gluconeogenesi dei mammiferi

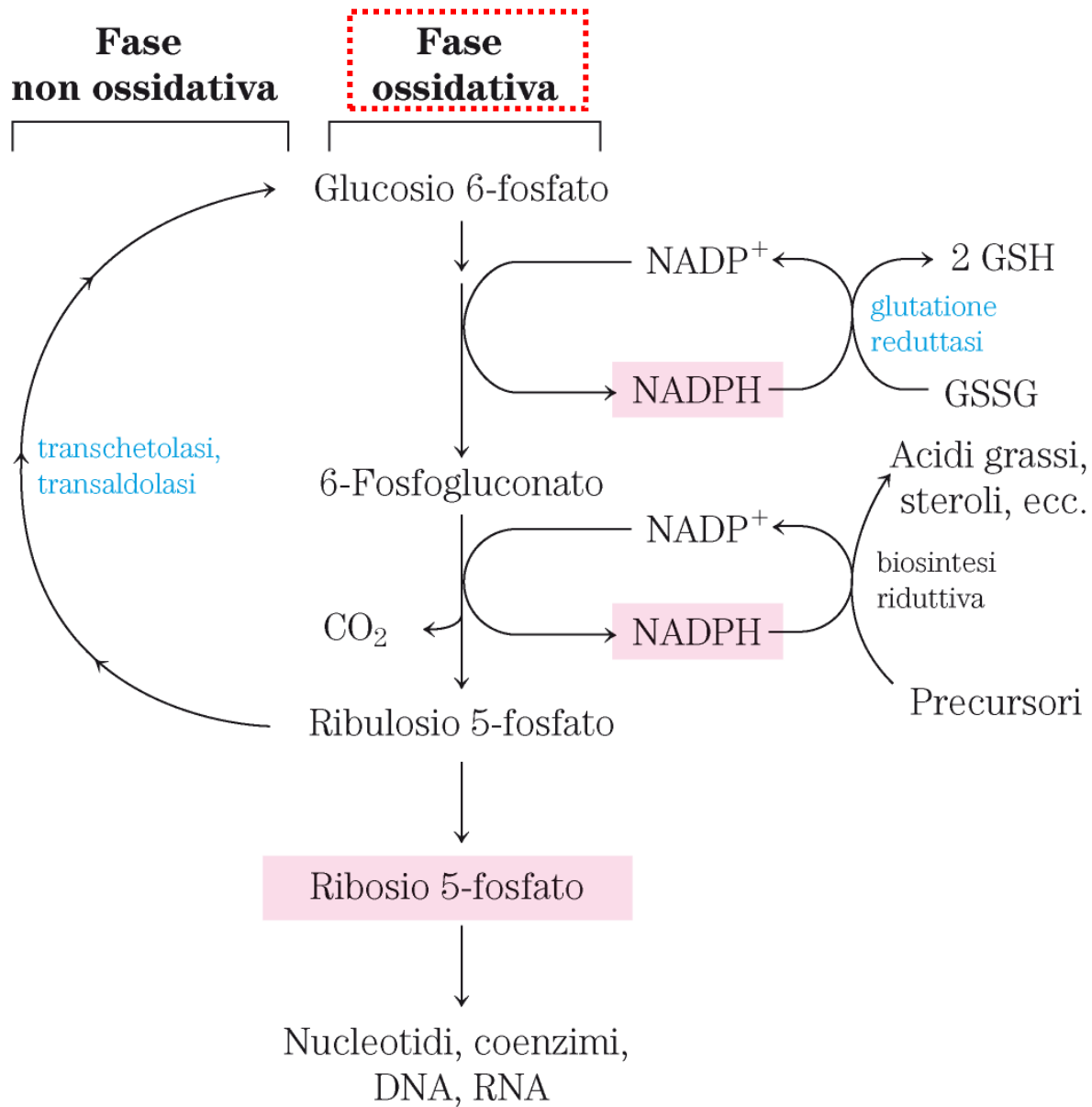
PRINCIPALI VIE DI UTILIZZO DEL GLUCOSIO



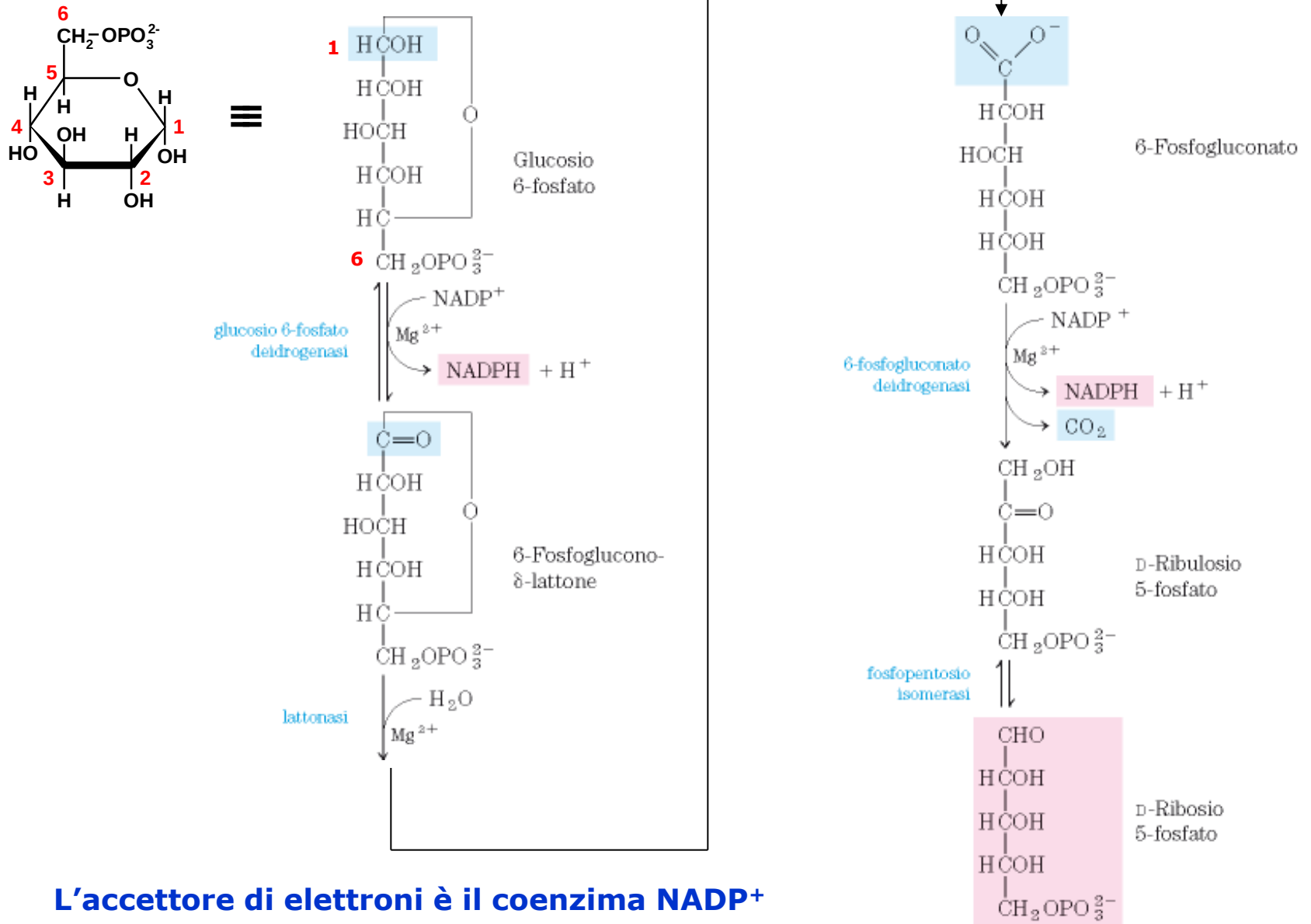
• **In cellule in rapida divisione (midollo osseo, pelle, mucosa intestinale) che usano il ribosio 5-fosfato per la sintesi di acidi nucleici e di coenzimi**

• **In eritrociti, cellule di fegato, ghiandole surrenali, adipociti per la sintesi di NADPH (che verrà usato per le biosintesi riduttive o per proteggere la cellula da specie ossidanti)**

VIA DEL PENTOSIO FOSFATO

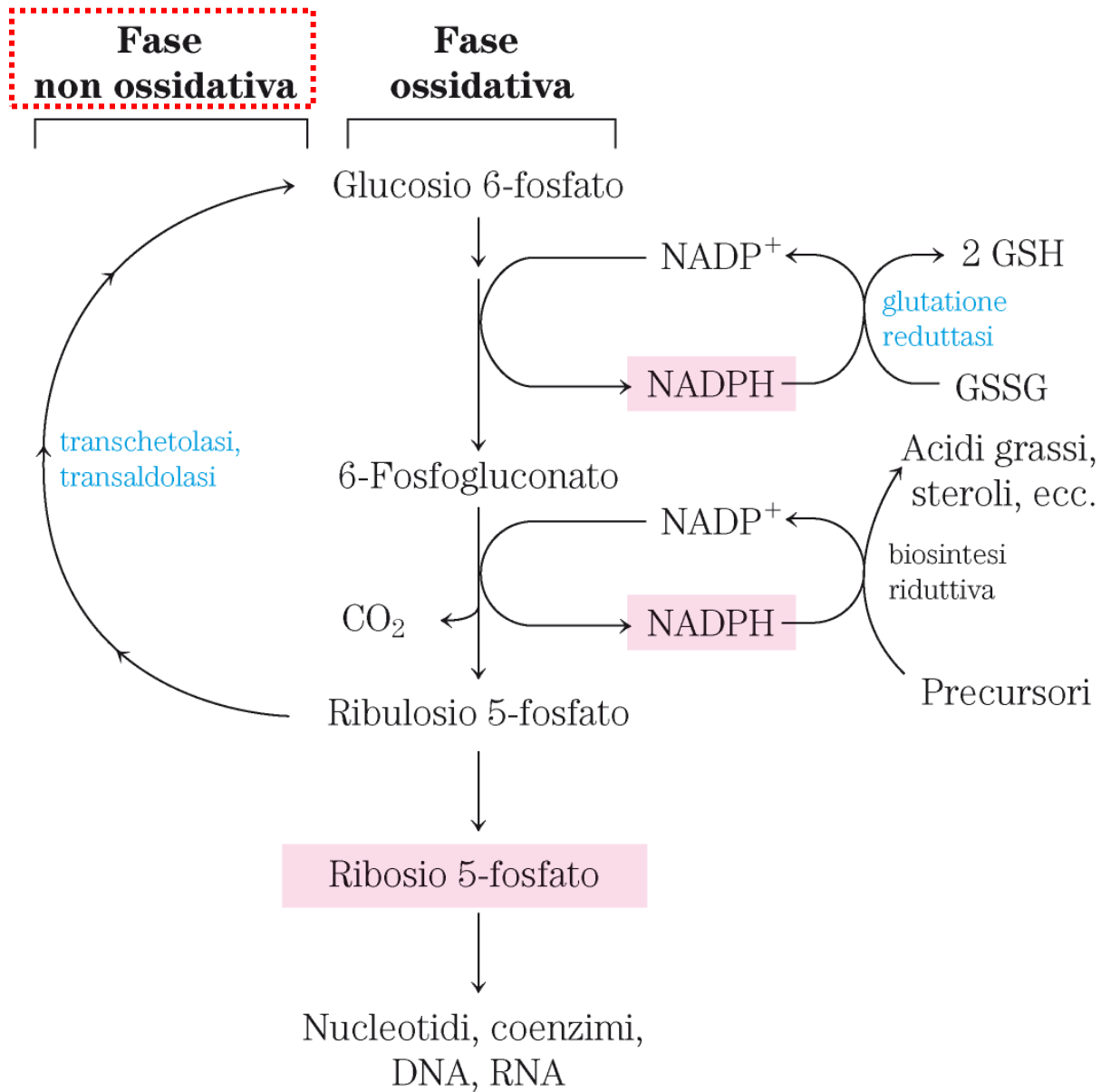


VIA DEL PENTOSIO FOSFATO: FASE OSSIDATIVA

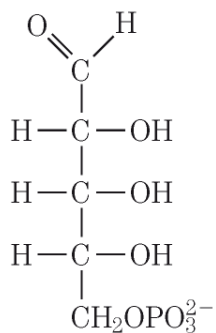


L'acceptore di elettroni è il coenzima NADP^+

VIA DEL PENTOSIO FOSFATO



VIA DEL PENTOSIO FOSFATO: FASE NON OSSIDATIVA



(5C)

Ribosio
5-fosfato

reazioni ossidative
della via del pentosio fosfato

+2 glucosio-6-fosfato
+1 gliceraldeide-3-fosfato

(7C)

Sedoeptulosio
7-fosfato

(6C)

Fruttosio
6-fosfato

Glucosio
6-fosfato

1+1

transchetolasi

transaldolasi

Xilulosio
5-fosfato
(5C)

Gliceraldeide
3-fosfato
(3C)

Eritrosio
4-fosfato
(4C)

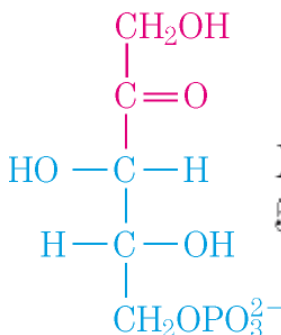
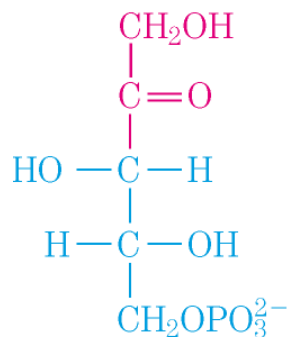
Fruttosio
6-fosfatofosfoesosio
isomerasi

transchetolasi

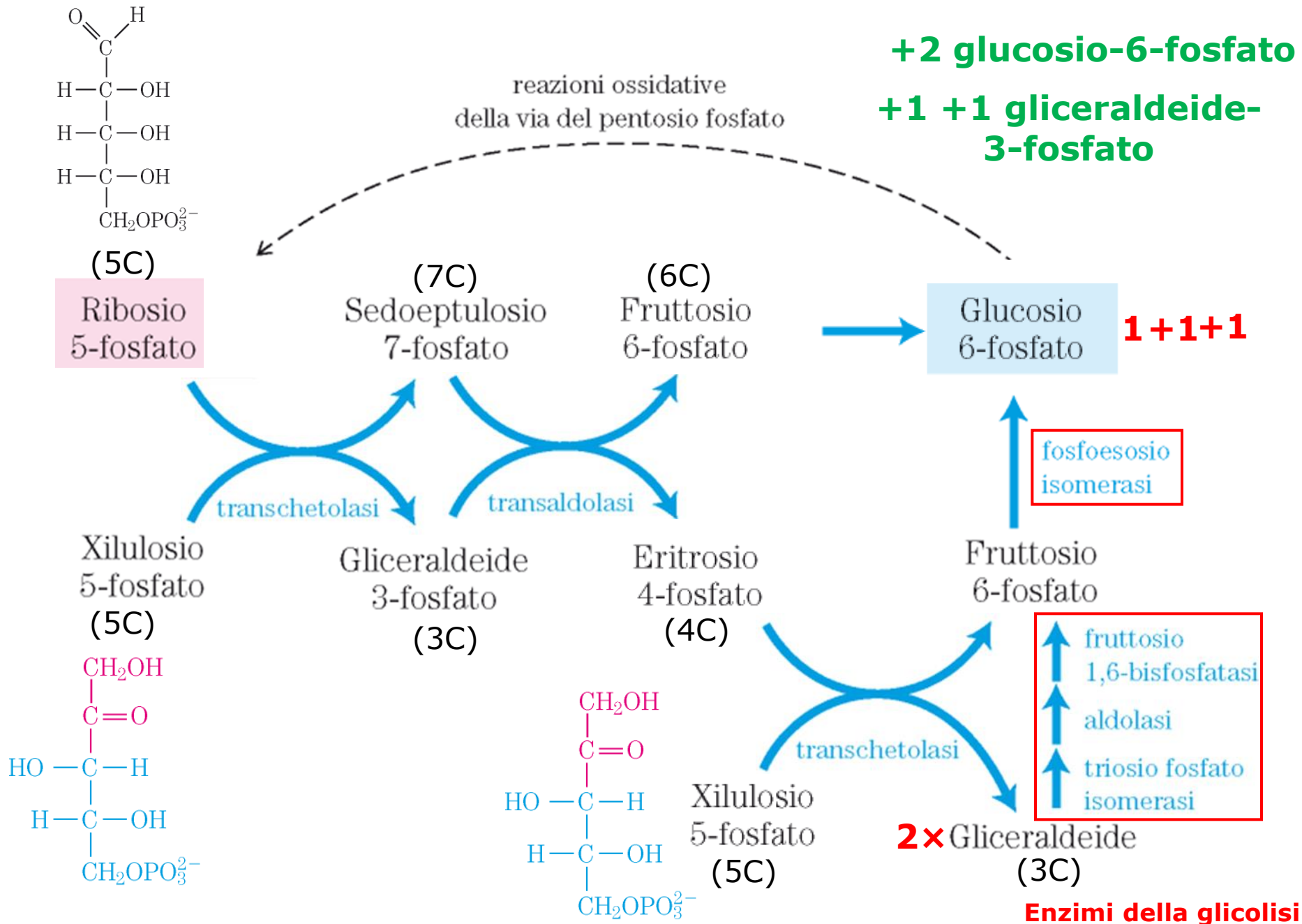
Xilulosio
5-fosfato
(5C)

Gliceraldeide
(3C)

Enzimi della glicolisi



VIA DEL PENTOSIO FOSFATO: FASE NON OSSIDATIVA



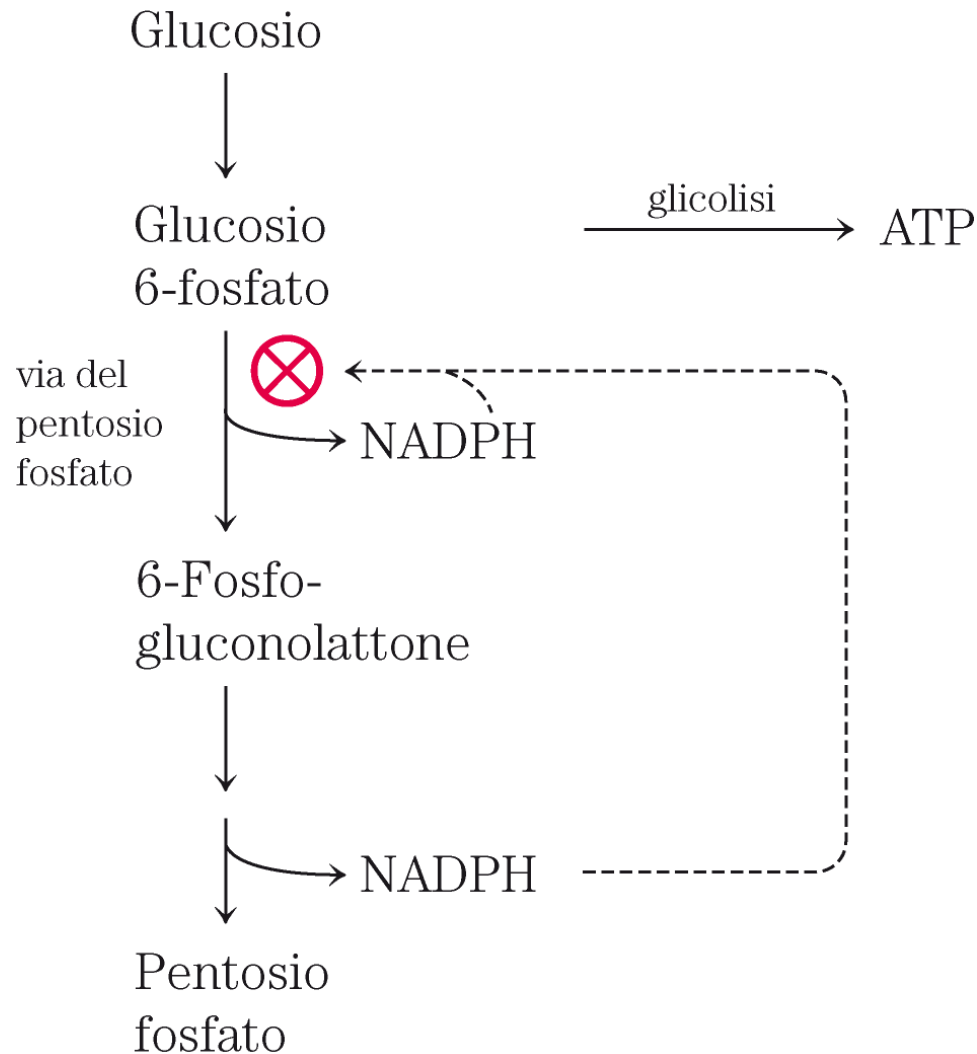
VIA DEL PENTOSIO FOSFATO: FASE NON OSSIDATIVA

BILANCIO DI MASSA



RIPARTIZIONE DEL GLUCOSIO 6-FOSFATO TRA GLICOLISI E VIA DEL PENTOSIO FOSFATO:

RUOLO DEL NADPH



RUOLO DEI COENZIMI

NADH: energia libera immagazzinata sotto forma di equivalenti riducenti che saranno usati per la sintesi di ATP mediante fosforilazione ossidativa nella catena di trasporto degli elettroni

NADPH: energia libera immagazzinata sotto forma di equivalenti riducenti che saranno usati per le biosintesi riduttive (sintesi di colesterolo ed acidi grassi)

- Le deidrogenasi delle vie degradative (reazioni di ossidazione) e quelle delle vie biosintetiche (reazione di riduzione) hanno specificità molto diverse per i due coenzimi**
- Le cellule tengono costanti i valori dei rapporti**

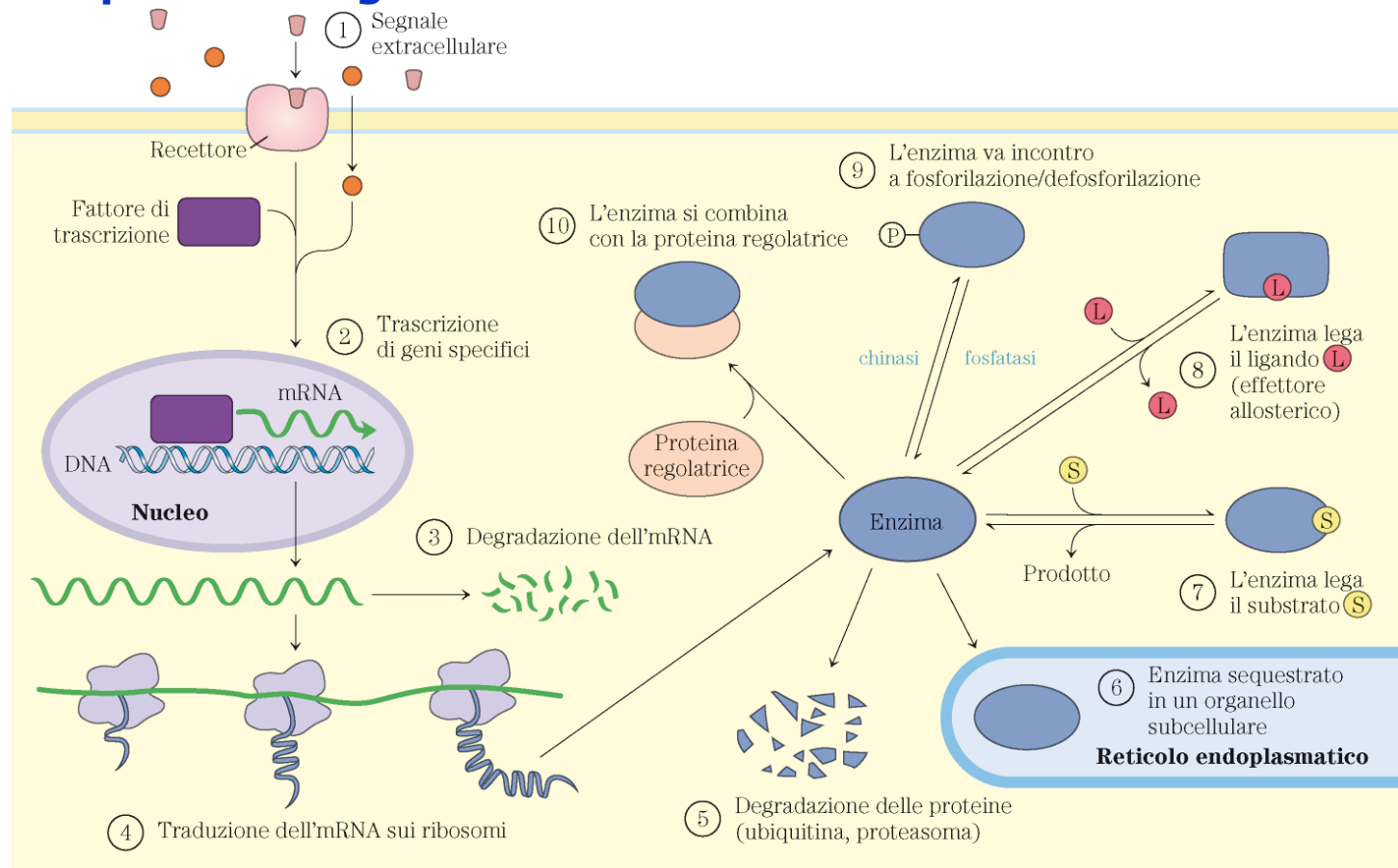
$$[\text{NAD}^+]/[\text{NADH}] \sim 10^3$$

$$[\text{NADP}^+]/[\text{NADPH}] \sim 10^{-2}$$

ATP e POTERE RIDUCENTE: moneta energetica della cellula

REGOLAZIONE delle Vie metaboliche: PRINCIPI GENERALI

- Regolazione della sintesi proteica, regolazione della trascrizione genica
- Regolazione enzimatica: inibizione ed effettori allosterici
- Modificazioni covalenti degli enzimi
- Variazione della concentrazione dei substrati degli enzimi
- Associazione con proteine regolatrici
- Isozimi



REGOLAZIONE delle Vie metaboliche: PRINCIPI GENERALI

Concentrazione dei nucleotidi adeninici

[ATP] = 5-10 mM

[AMP] < 0.1 mM

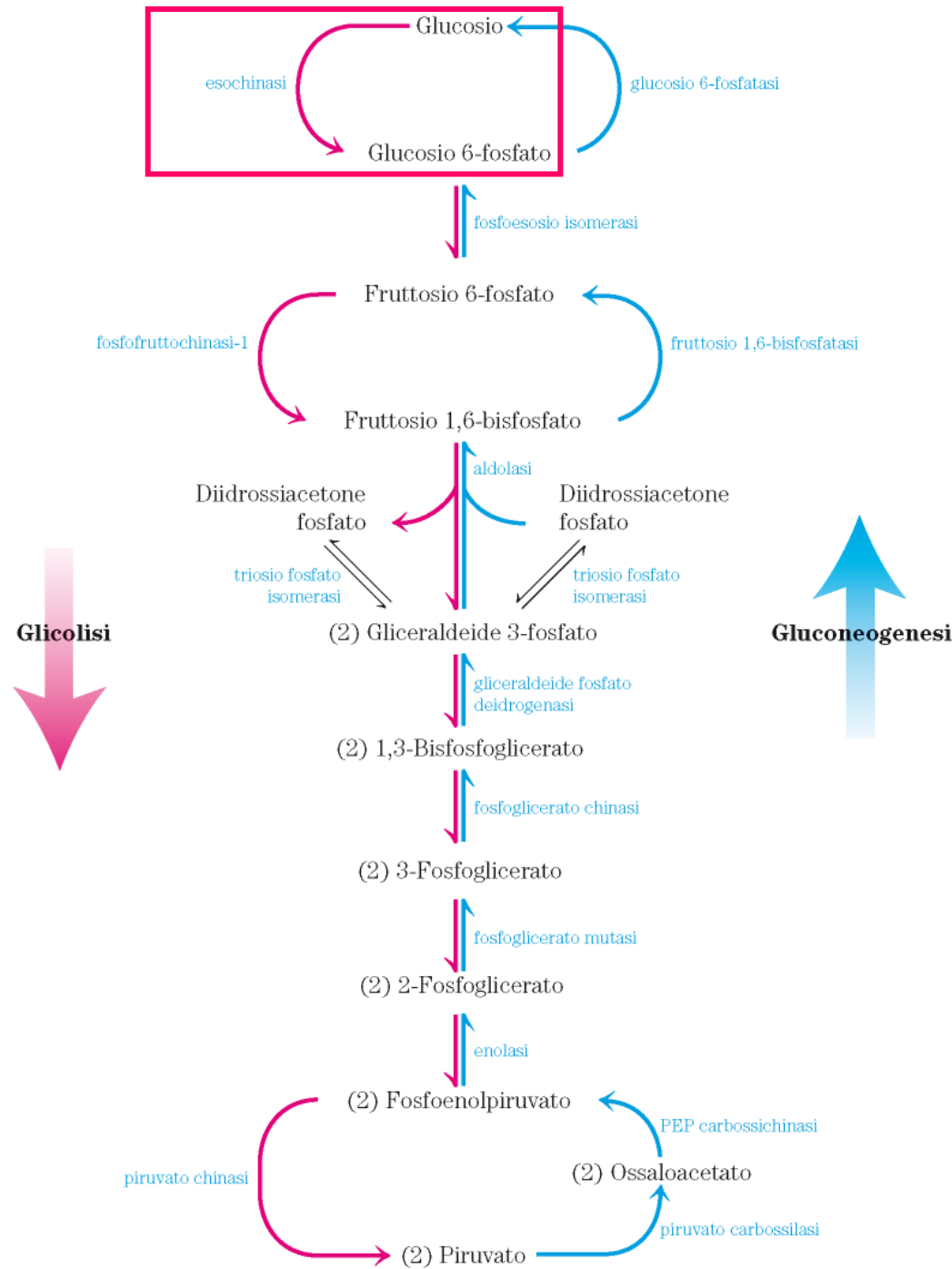
- **[ATP]/[ADP] indicatore dello stato energetico della cellula**
- **[AMP] indicatore più sensibile del rapporto [ATP]/[ADP]**



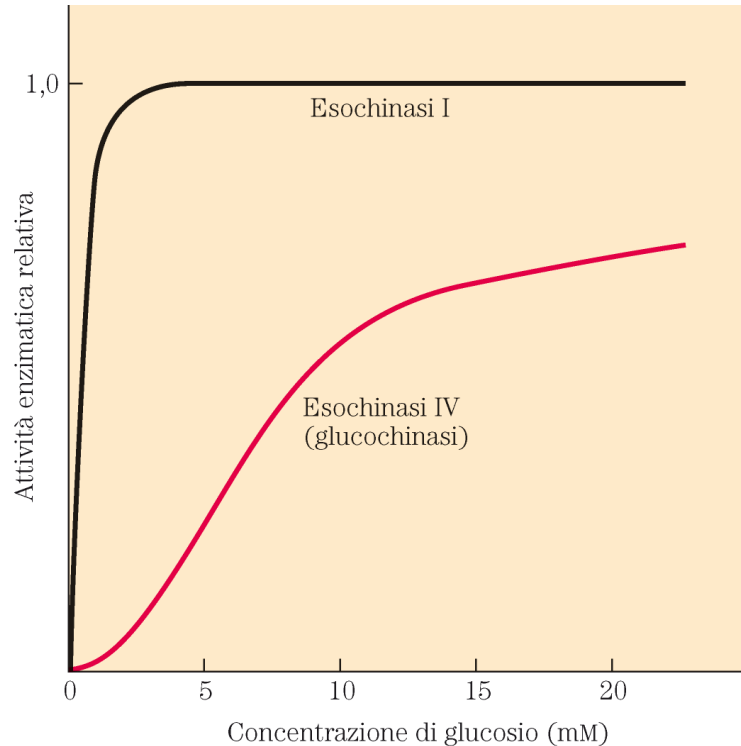
AMP, che si genera in condizioni di digiuno o di esercizio fisico prolungato, attiva AMPK (proteina chinasi attivata da AMP) che a sua volta aumenta il trasporto di glucosio e la glicolisi e rallenta le attività biosintetiche

GLICOLISI

Regolazione degli enzimi chiave



GLICOLISI: regolazione della prima tappa nei diversi organi



Esochinasasi I, II, III e IV: Isozimi

diverse isoforme regolate in modo differente in funzione della funzionalità dell'organo in cui sono localizzate

- **Esochinasasi I, II, III (muscolo)**

alta affinità per il glucosio (enzima saturo per metà a $[glu] = 0.1mM$)

inibite allostericamente da glucosio 6-fosfato

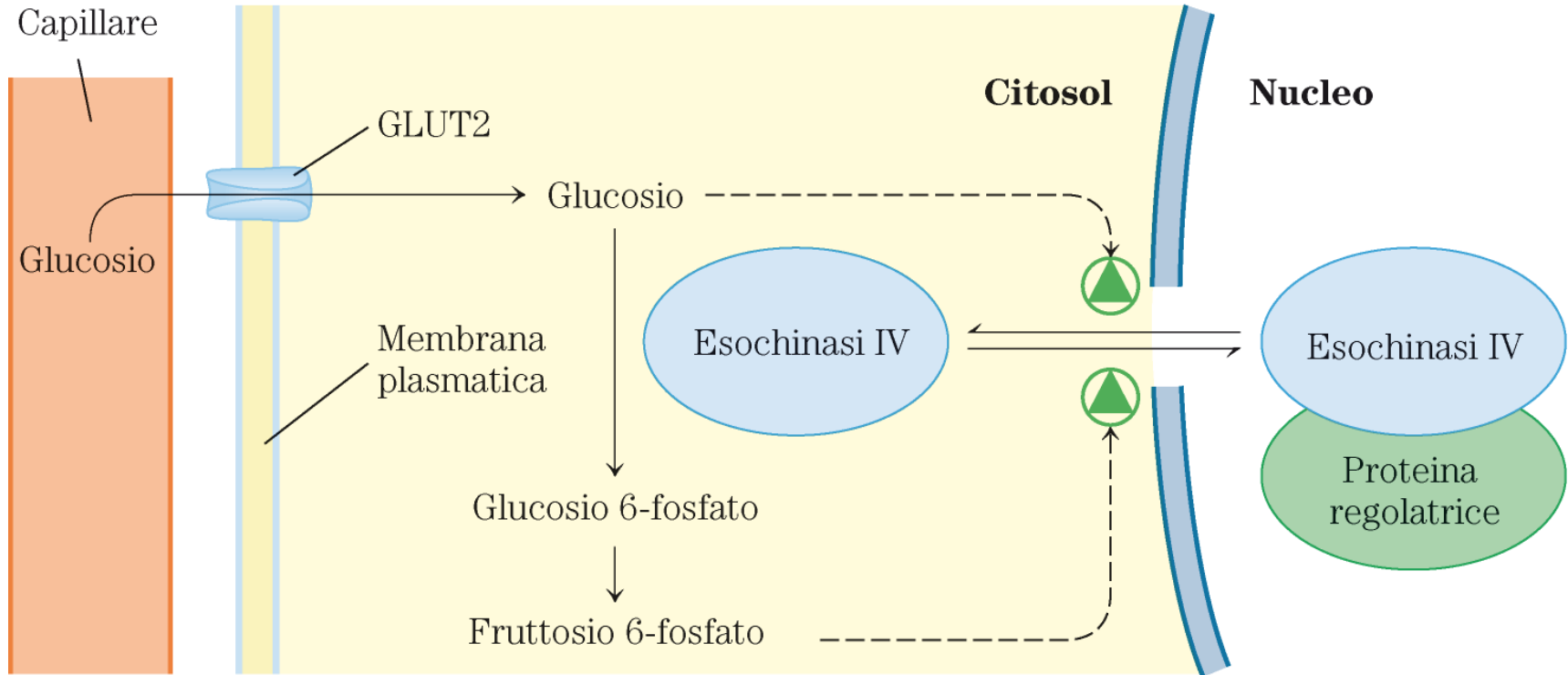
- **Esochinasasi IV (fegato: omeostasi del glucosio ematico)**

bassa affinità per il glucosio (enzima saturo per metà $[glu] = 10mM$)

regolata dalla concentrazione di glucosio

GLICOLISI: regolazione della prima tappa nei diversi organi

Esochinasi IV o glucochinasi: regolazione per segregazione nel nucleo



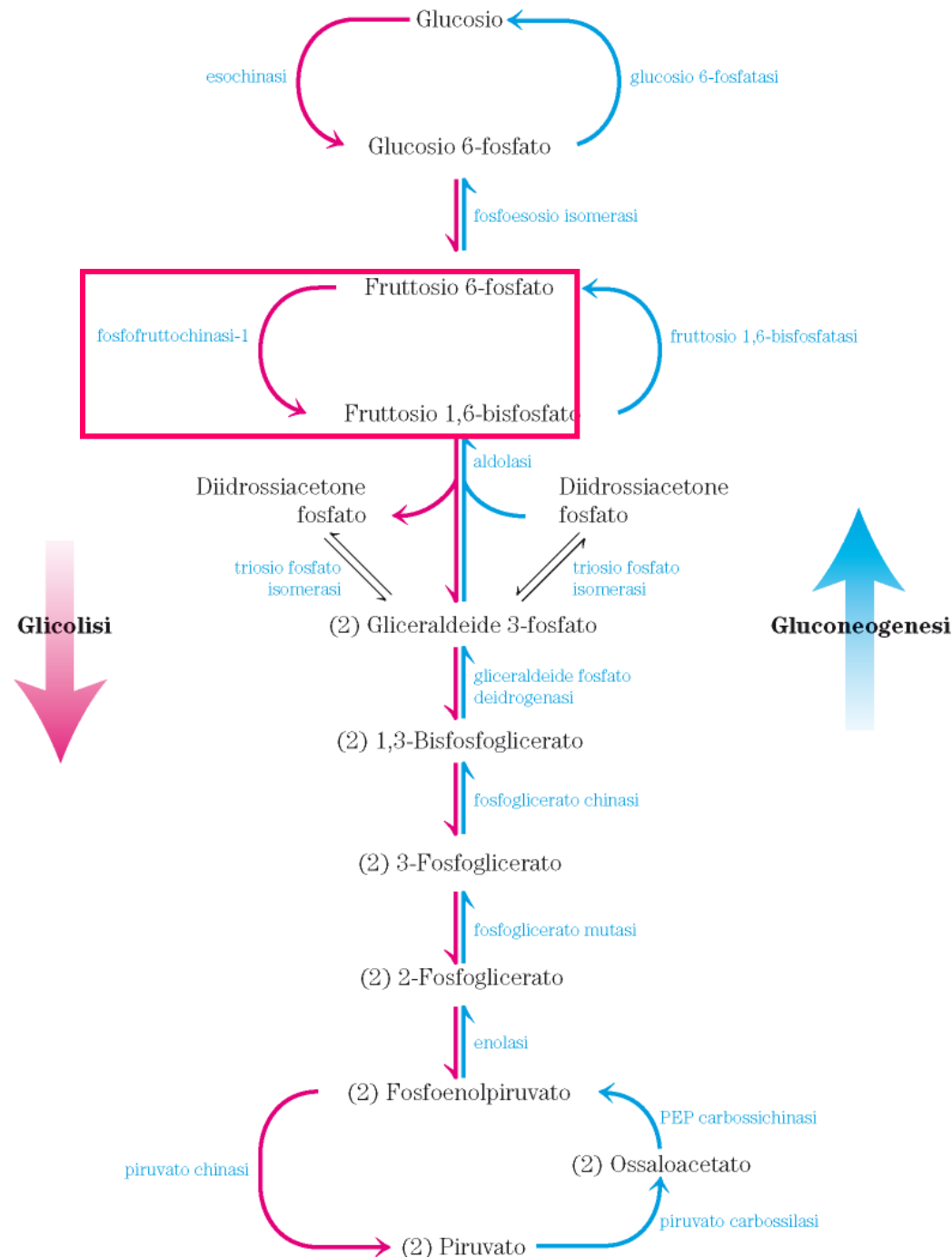
Inibizione rimossa dalla presenza di glucosio

Inibizione in presenza di fruttosio-6-fosfato

Competizione tra glucosio e fruttosio 6-fosfato

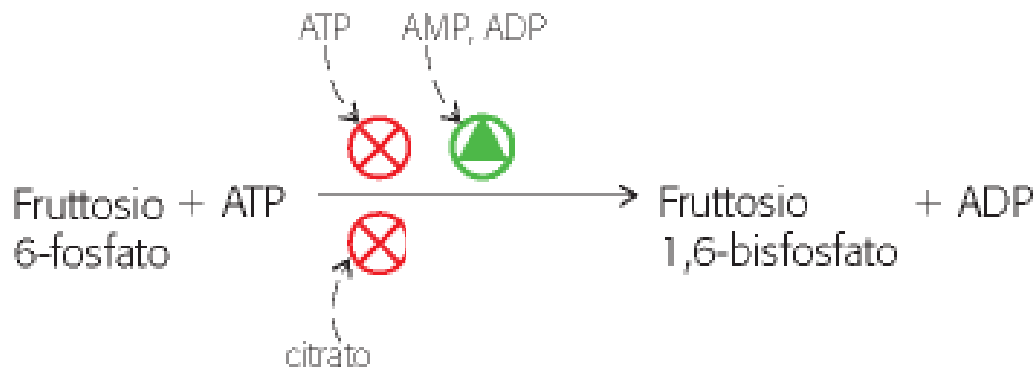
GLICOLISI

Regolazione degli enzimi chiave



GLICOLISI: regolazione della PFK-1

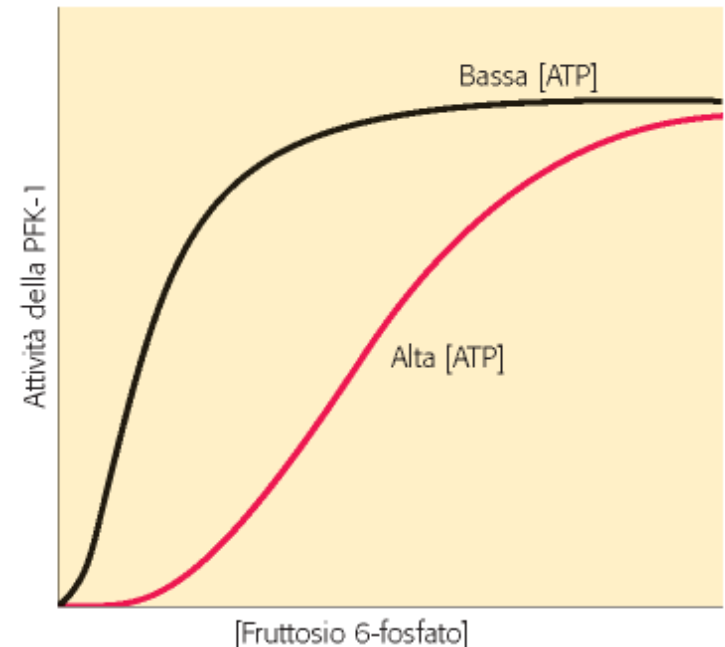
fosfofruttochinasi-1 (PFK-1): catalizza la tappa che comanda alla cellula di far entrare il glucosio nella glicolisi



Inibitori: ATP e citrato

Attivatori: AMP, ADP

Effettori allosterici



Regolazione allosterica di PFK-1 da parte dell'ATP nel muscolo

Alta [ATP] segnala che l'ATP è prodotto più velocemente di quanto sia consumato

ADP e AMP agiscono allostericamente rimuovendo l'inibizione di ATP

citrato: prodotto nel mitocondrio, passa nel citosol quando prodotto in elevate concentrazioni

GLICOLISI: regolazione della PFK-1

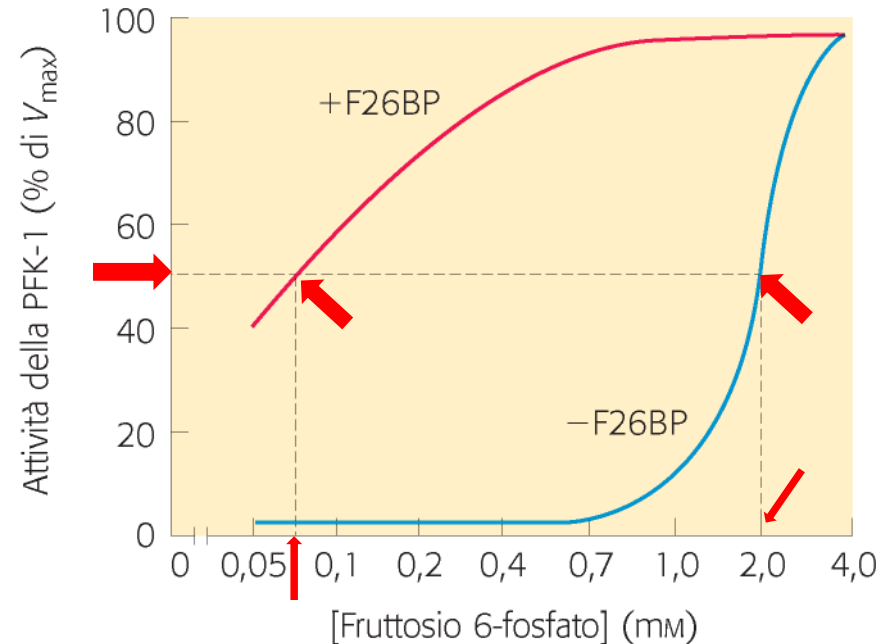
fosfofruttochinasi-1 (PFK-1): catalizza la tappa che comanda alla cellula di far entrare il glucosio nella glicolisi

Ruolo del fruttosio-2,6-bisfosfato

Presente in tutti gli animali e nel lievito.

Potente attivatore di PFK-1: in sua assenza l'enzima praticamente è inattivo

F-2,6-P causa aumento dell'affinità per il glucosio e diminuzione del legame con gli inibitori ATP e citrato



- **I livelli di produzione di questo attivatore della PFK-1 dipendono dagli ormoni glucagone ed insulina**

- **A bassi livelli di glucosio nel sangue, segnalati dall'ormone glucagone, la produzione di F-2,6-BP nel fegato diminuisce e con essa l'attività di PFK-1 e quindi rallenta il consumo di glucosio nella glicolisi**

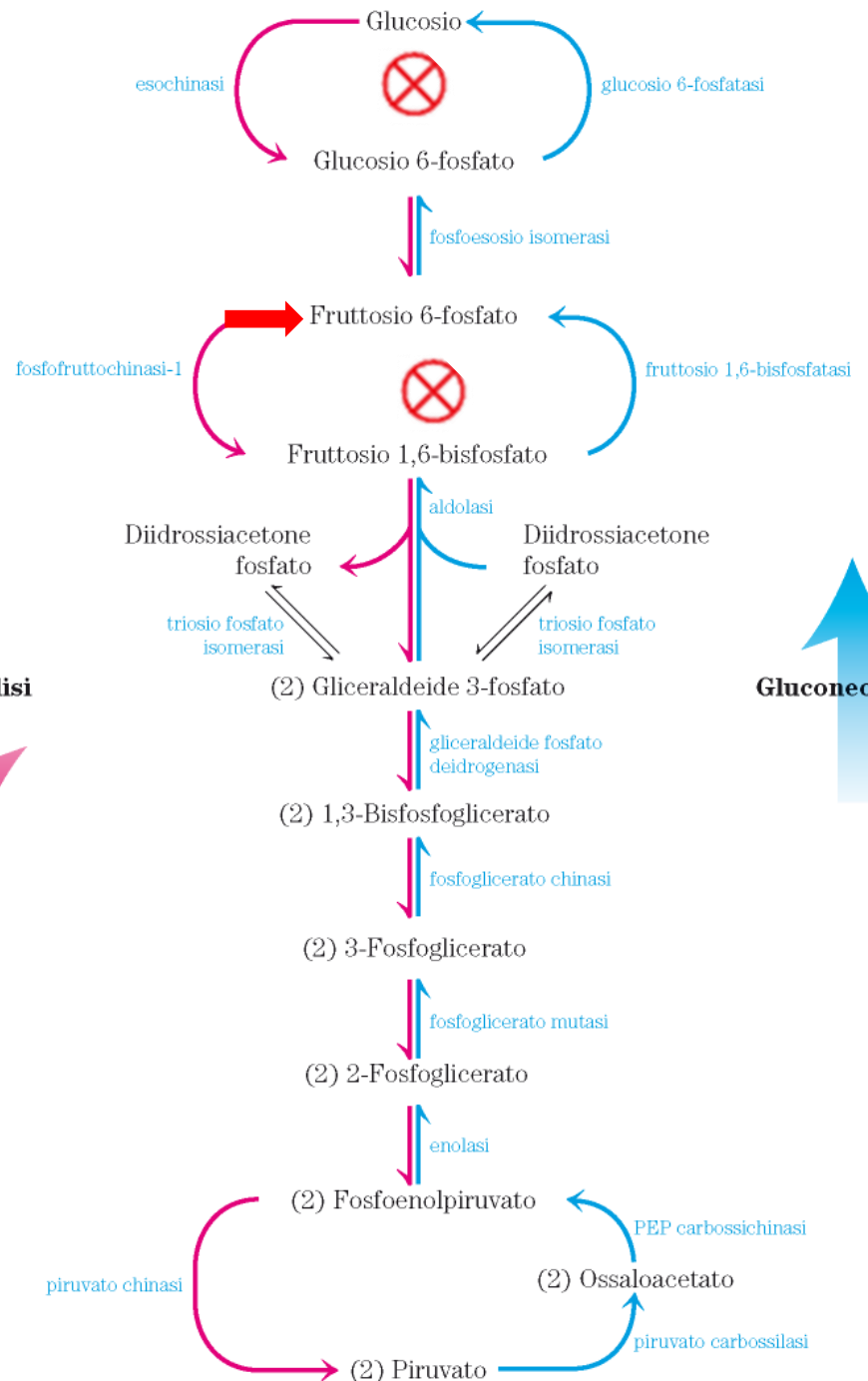
- **Ad alti livelli di glucosio nel sangue interviene l'ormone insulina che agisce in modo opposto**

GLICOLISI

Regolazione degli enzimi chiave

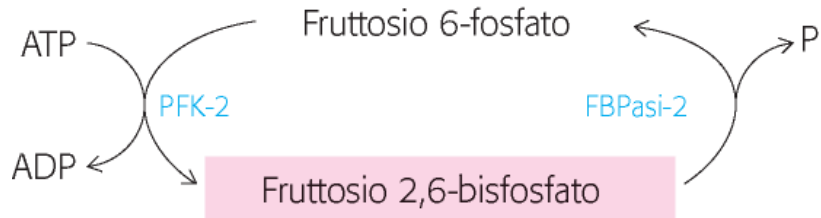
Glicolisi

Gluconeogenesi

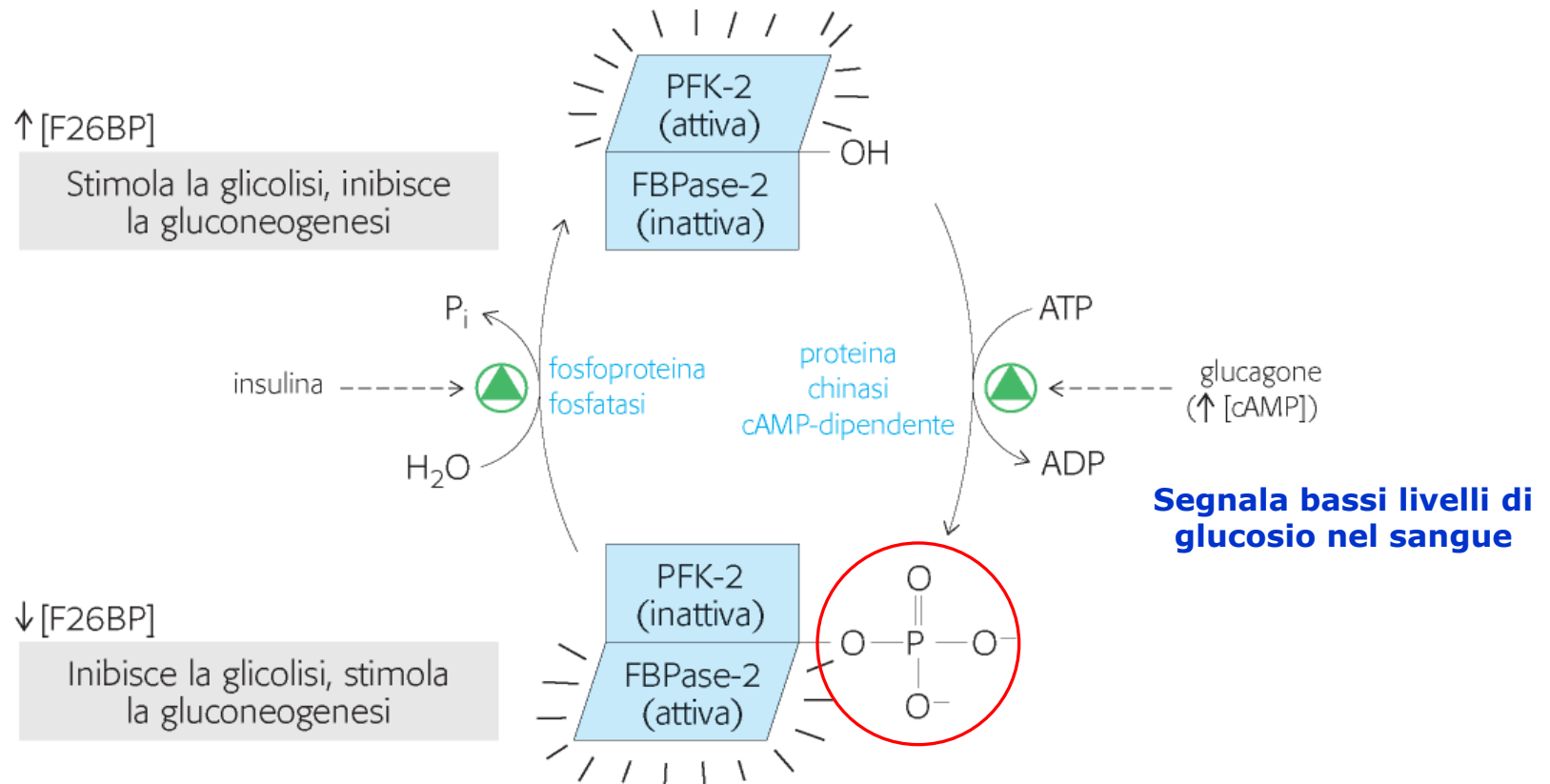


REGOLAZIONE DEI LIVELLI DI FRUTTOSIO-2,6-BIFOSFATO

CONTROLLO ORMONALE

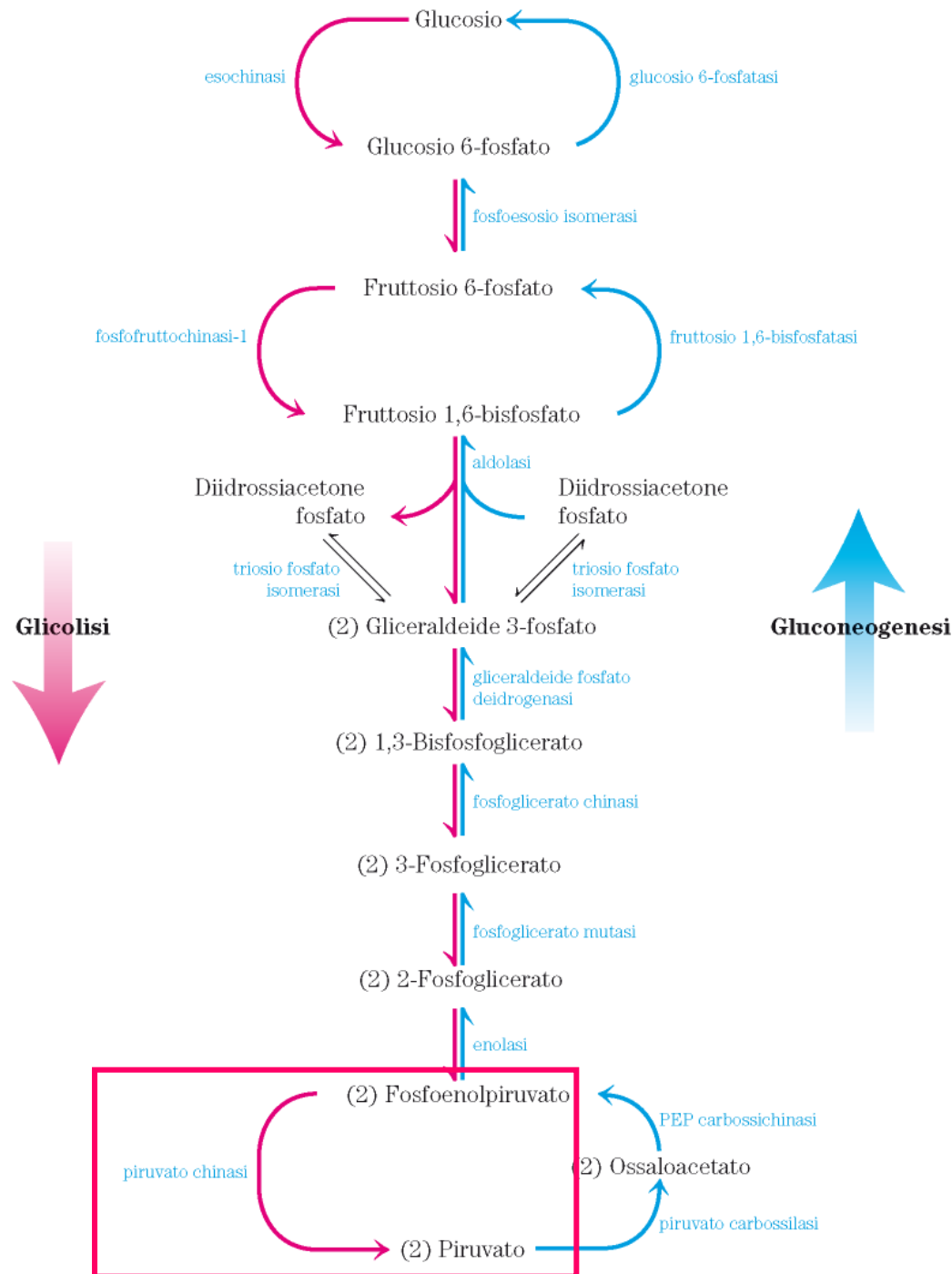


proteina bifunzionale: possiede due domini dotati rispettivamente di attività chinastica e fosfatasica



GLICOLISI

Regolazione degli enzimi chiave

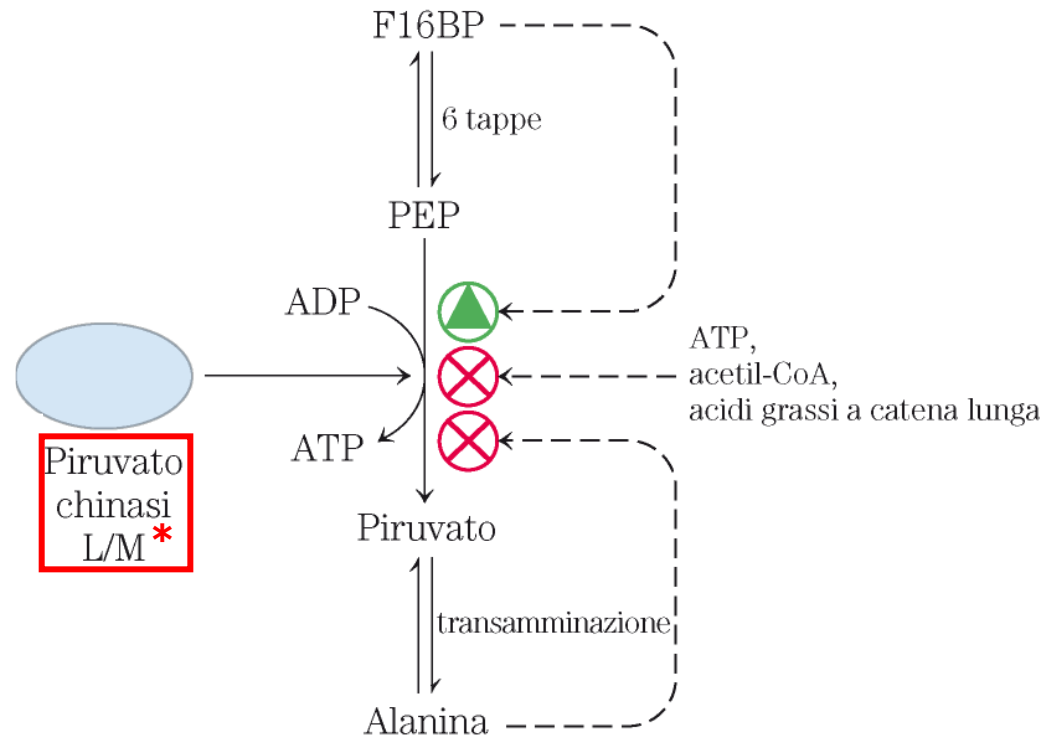


GLICOLISI: regolazione

Piruvato chinasi

In tutti i tessuti, compreso il fegato

Regolazione allosterica



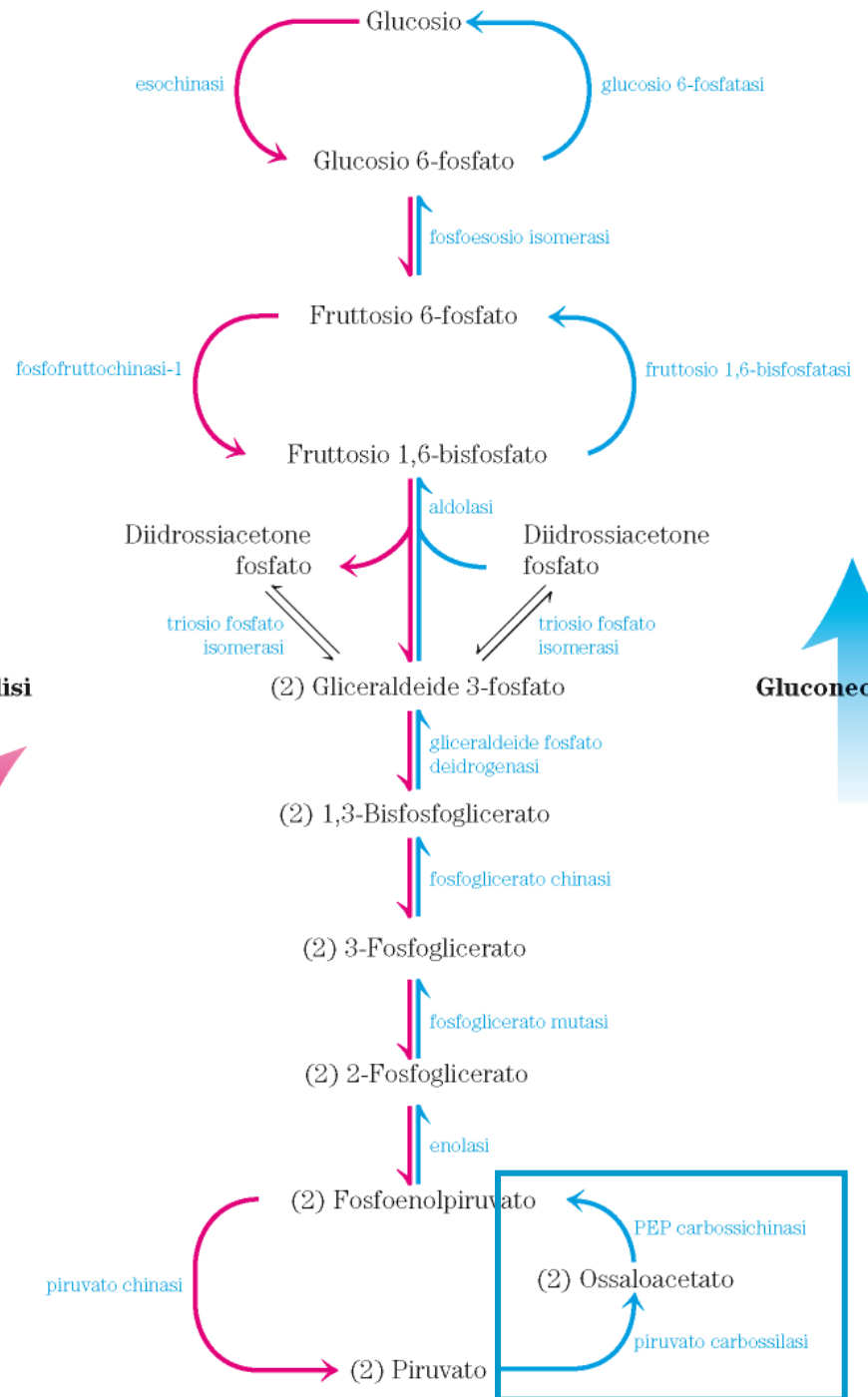
* L = fegato; M = muscolo

GLUCONEOGENESI E GLICOLISI

Sono regolate separatamente con sistemi integrati e complementari

Glicolisi

Gluconeogenesi



GLUCONEOGENESI: regolazione

Piruvato carbossilasi
(primo punto di controllo della gluconeogenesi)

•MODULAZIONE ALLOSTERICA

Attivata da Acetil-CoA che si accumula nel mitocondrio quando la cellula è in uno stato energetico favorevole (in tali condizioni si accumula NADH che rallenta il ciclo di Krebs)

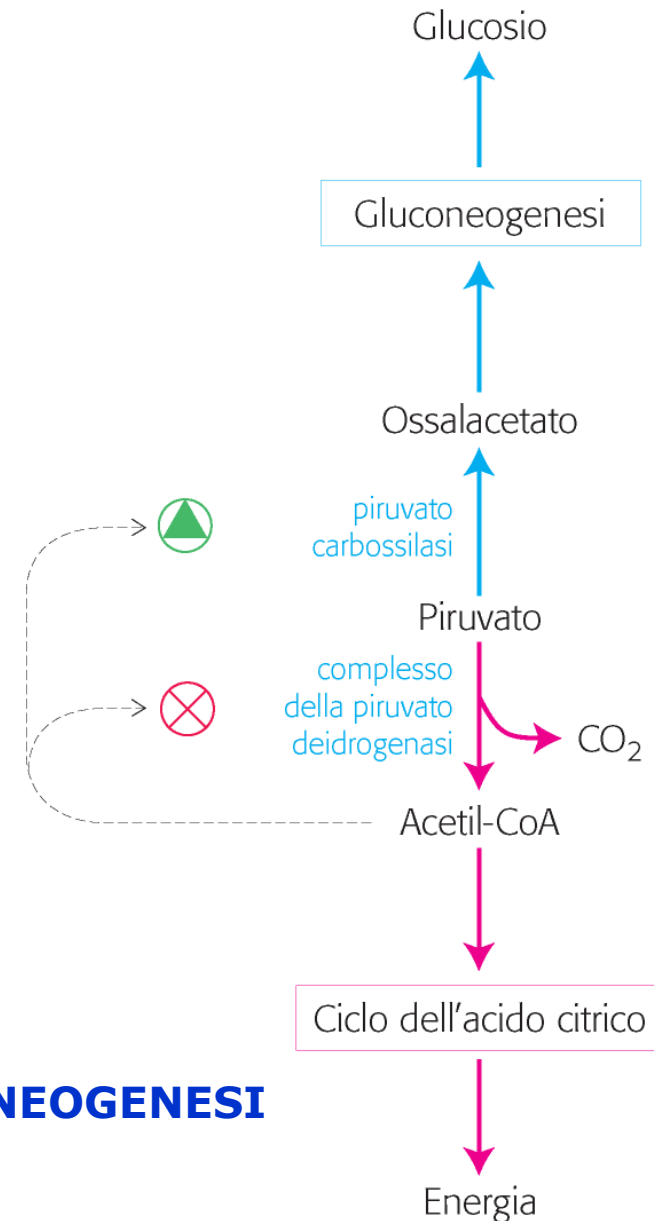
•CONTROLLO ORMONALE: regolazione trascrizionale

GLUCAGONE e digiuno aumentano la trascrizione

INSULINA ed elevati livelli di glucosio ematico inibiscono la trascrizione

REGOLAZIONE CONCERTATA GLICOLISI/GLUCONEOGENESI

Acetil-CoA è inibitore della piruvato chinasi

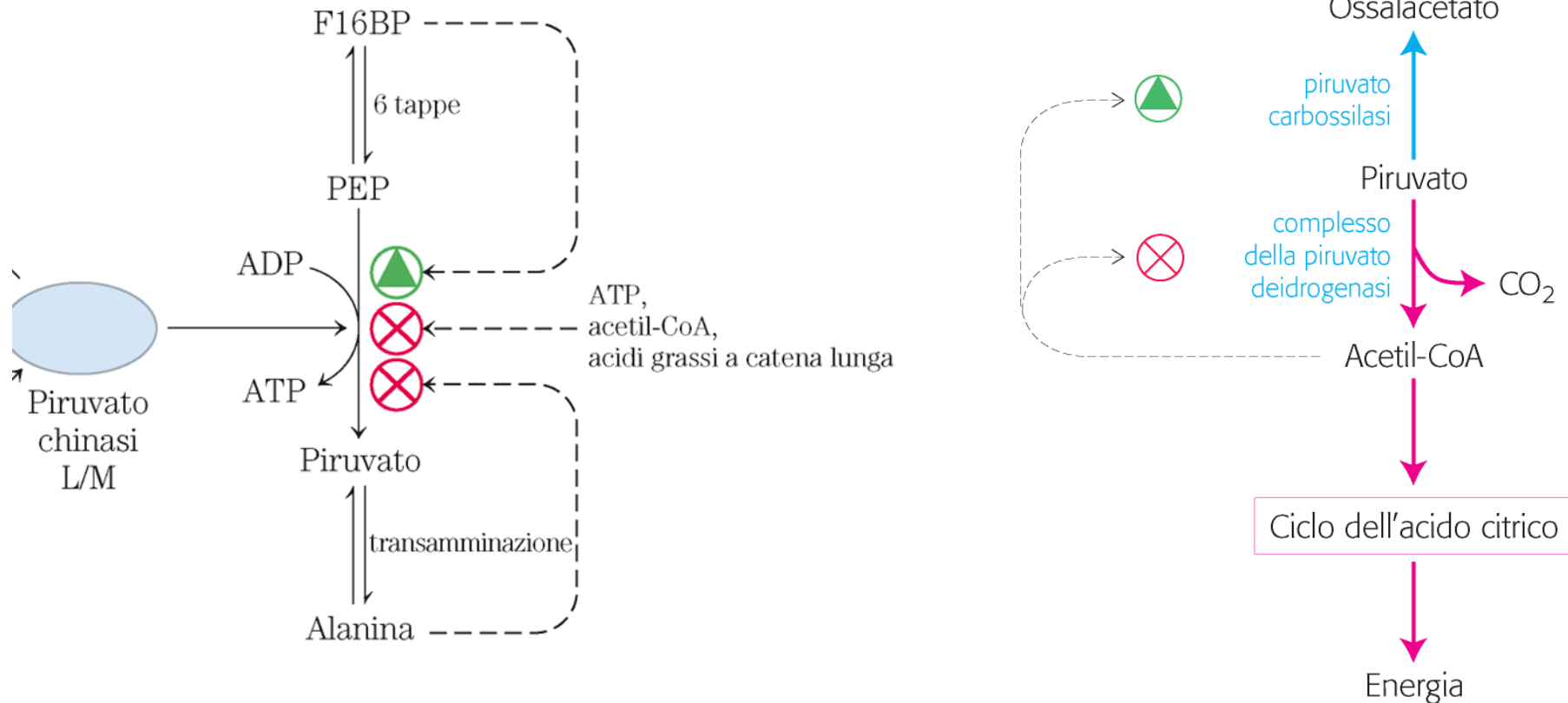


REGOLAZIONE CONCERTATA GLICOLISI/GLUCONEOGENESI

Acetil-CoA è inibitore della piruvato chinasi

Acetil-CoA è attivatore della piruvato carbossilasi

In tutti i tessuti, compreso il fegato

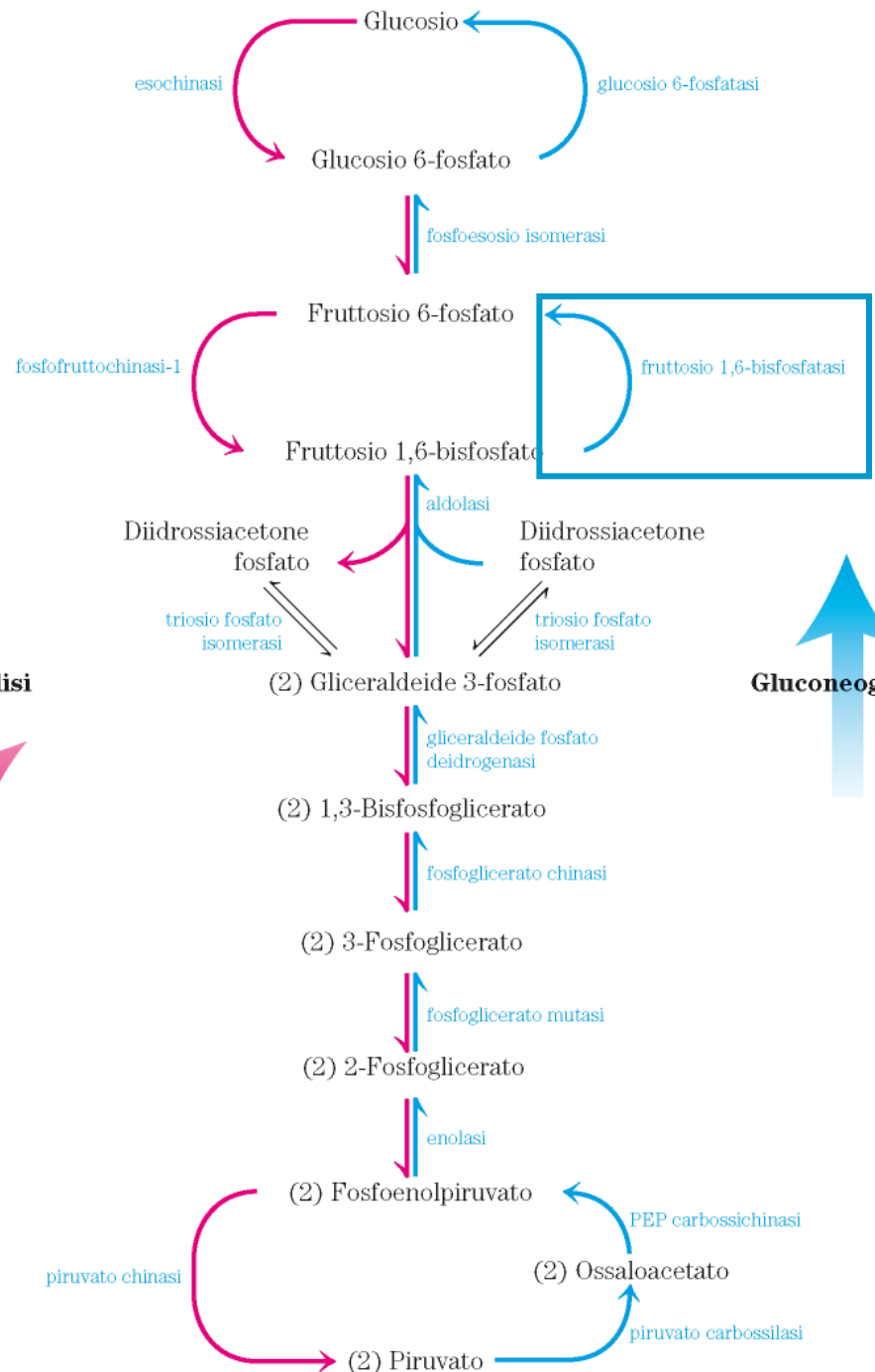


GLUCONEOGENESI E GLICOLISI

Sono regolate separatamente con sistemi integrati e complementari

Glicolisi

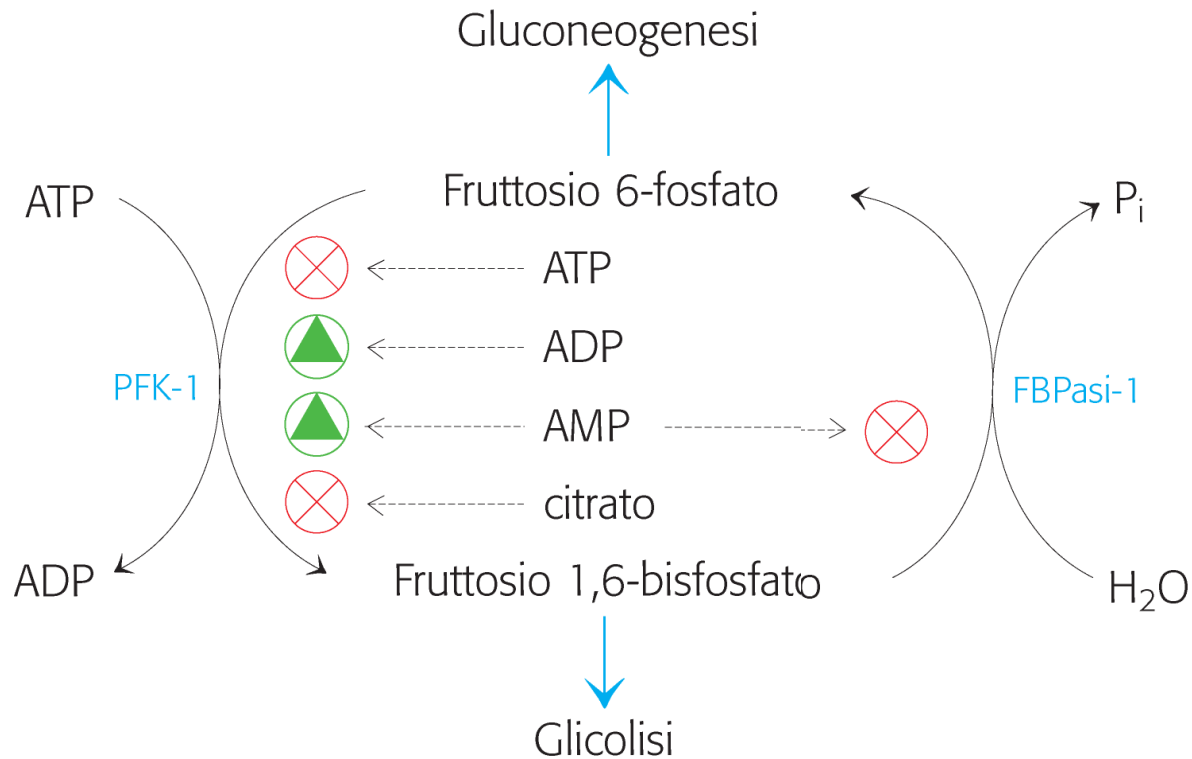
Gluconeogenesi



GLICOLISI E GLUCONEOGENESI: regolazione separata e complementare

**fosfofruttochinasi-1
(PFK1)**

**Fruttosio-1,6-bifosfatasi
(FBPasi-1)**



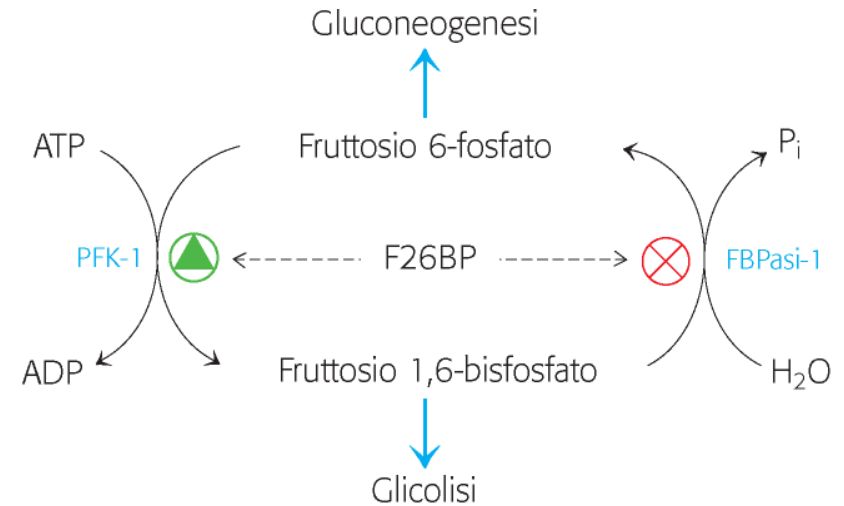
Inibitori: ATP e citrato

Attivatori: AMP, ADP

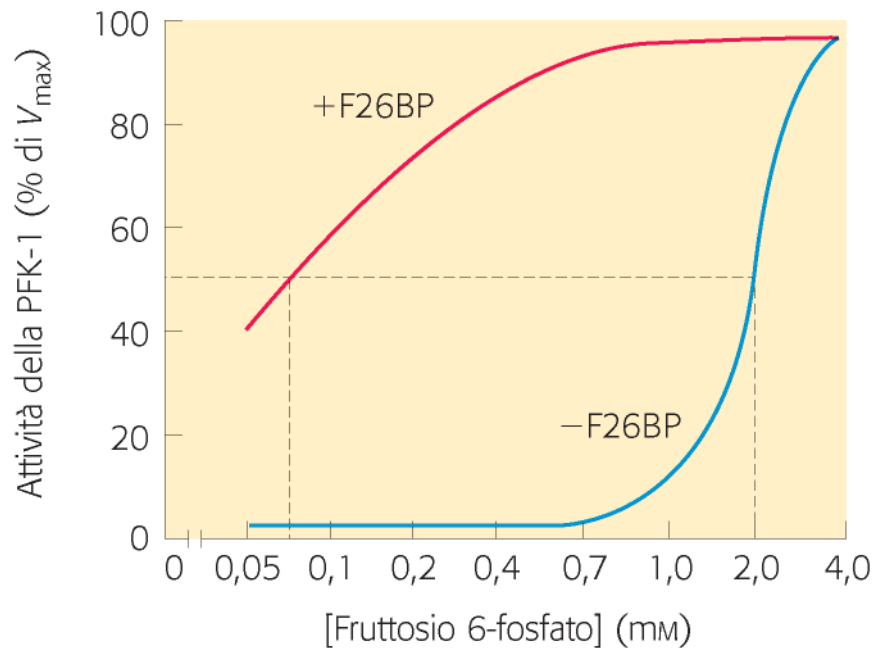
Effettori allosterici indice dello stato energetico della cellula

GLICOLISI E GLUCONEOGENESI: regolazione separata e complementare

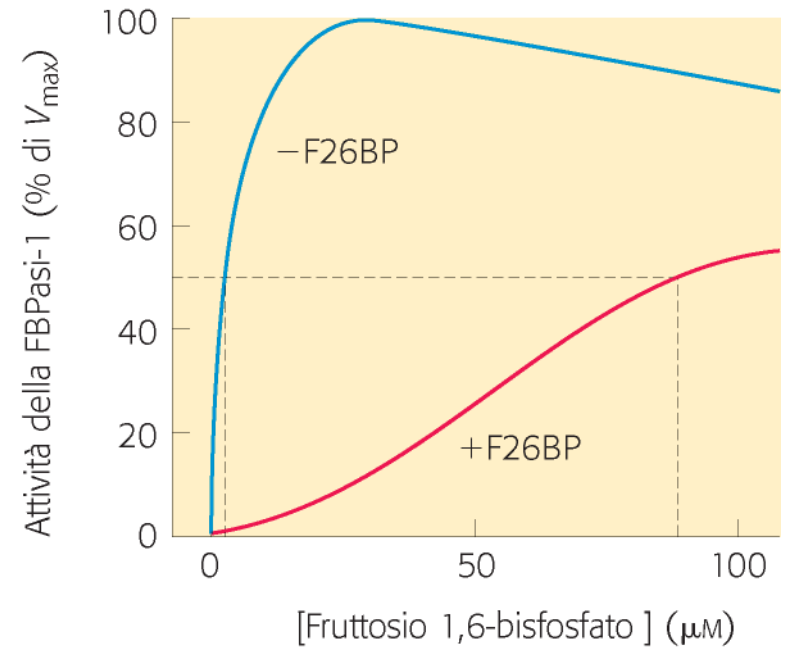
Ruolo del fruttosio-2,6-bisfosfato



PFK-1



FBPasi-1



GLICOLISI E GLUCONEOGENESI: regolazione separata e complementare

