

Gluconeogenesi

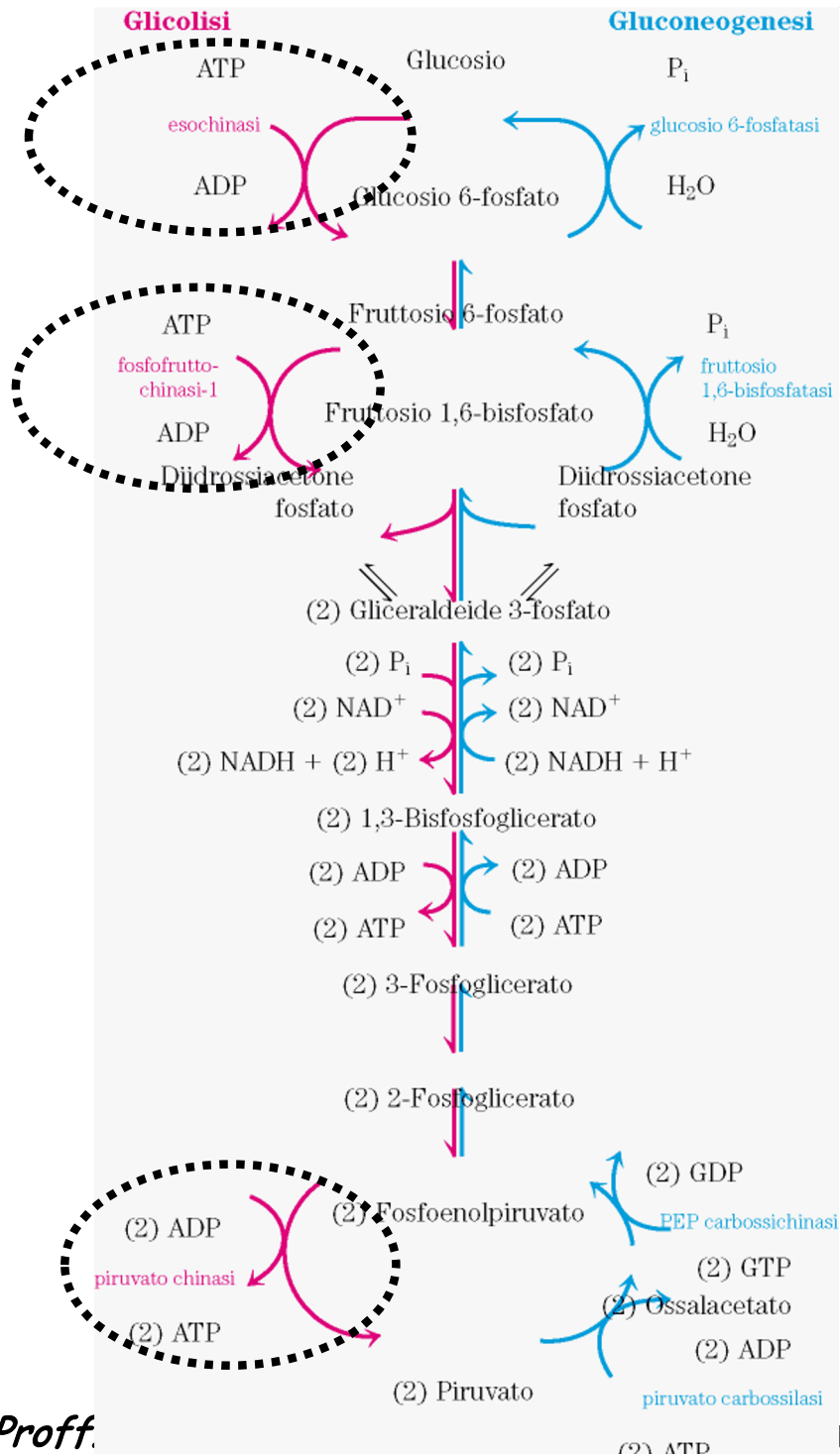
- **Processo anabolico di sintesi di glucosio a partire da precursori non glucidici.**
- **Avviene in condizione di digiuno prolungato e dopo uno sforzo fisico intenso, che provocano l'esaurimento del glicogeno epatico. La biosintesi del glucosio è importante soprattutto per il cervello, eritrociti, testicoli, embriogenesi.**
- **Si verifica essenzialmente nel **fegato** e, in misura minore, nella corteccia **surrenale**.**

Gluconeogenesi

I precursori non glucidici sono:

- **piruvato e lattato,**
- **gli intermedi del ciclo dell'acido citrico,**
- **lo scheletro carbonioso degli amminoacidi (tranne leucina e lisina)**
- **il glicerolo.**

Per poter entrare nella via gluconeogenetica, questi precursori devono essere trasformate in **ossalacetato, uno degli intermedi del ciclo di Krebs**



Confronto tra le reazioni della **glicolisi (rosso)** e della **gluconeogenesi (blu)**

Nella glicolisi avvengono 3 reazioni irreversibili ($\Delta G \ll 0$):

- **reazione 1 - sintesi di Glucosio 6-P (esochinasi)**
- **reazione 3 - sintesi di Fruttosio 1,6 bisfosfato (fosfofruttochinasi 1)**
- **reazione 10 - sintesi di piruvato (piruvato chinasi)**

Gluconeogenesi

- Sette delle reazioni della gluconeogenesi sono le stesse della glicolisi (nel verso opposto) tranne le tre reazioni catalizzate da *piruvato chinasi*, *fosfofruttochinasi 1* ed *esochinasi* in quanto questi enzimi catalizzano reazioni irreversibili perché fortemente esoergoniche ($\Delta G \ll 0$).
- Queste tre tappe sono catalizzate da enzimi diversi, e sono esoergoniche e quindi irreversibili nella direzione di sintesi del glucosio.
- La fosforilazione del piruvato in fosfoenolpiruvato avviene nella matrice mitocondriale in più reazioni per cui è necessario il trasporto del piruvato dal citosol al mitocondrio.

Gluconeogenesi

Gli enzimi della gluconeogenesi sono:

- piruvato carbossilasi (ATP)**
- fosfoenolpiruvato carbossichinasi (GTP)**
- fruttosio 1,6-bisfosfatasi**
- glucosio 6-fosfatasi**

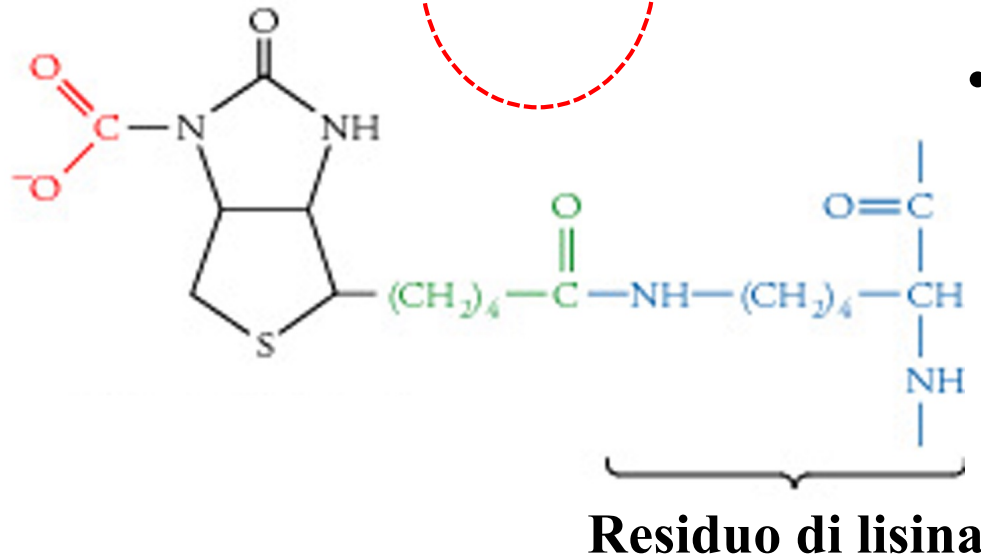
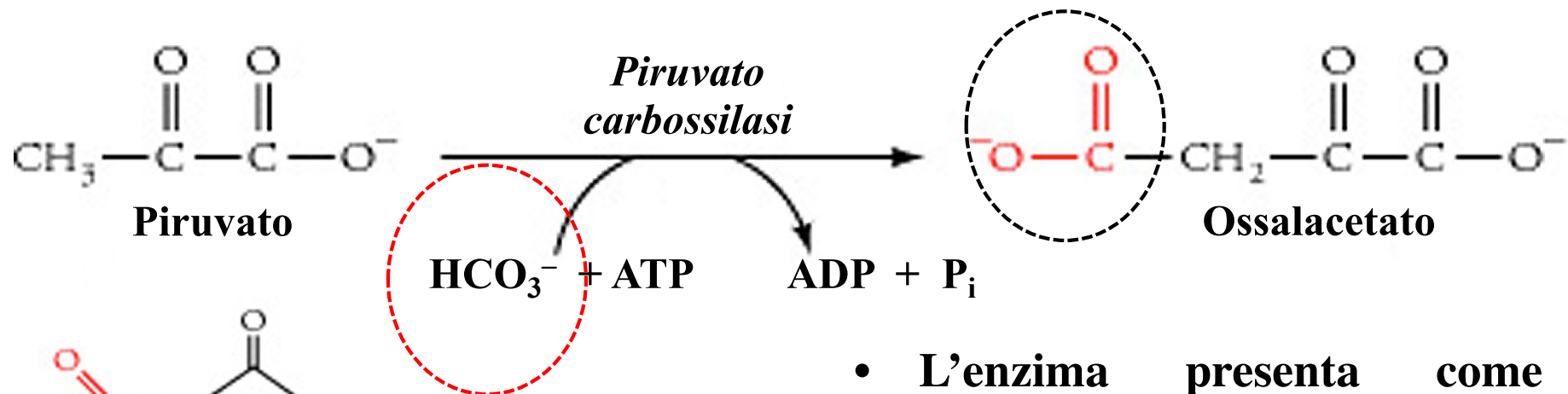
**Il piruvato citosolico è trasportato nel mitocondrio,
oppure,**

il piruvato può essere prodotto:

- dalla lattato deidrogenasi**
- dalla trans-amminazione dell'alanina**

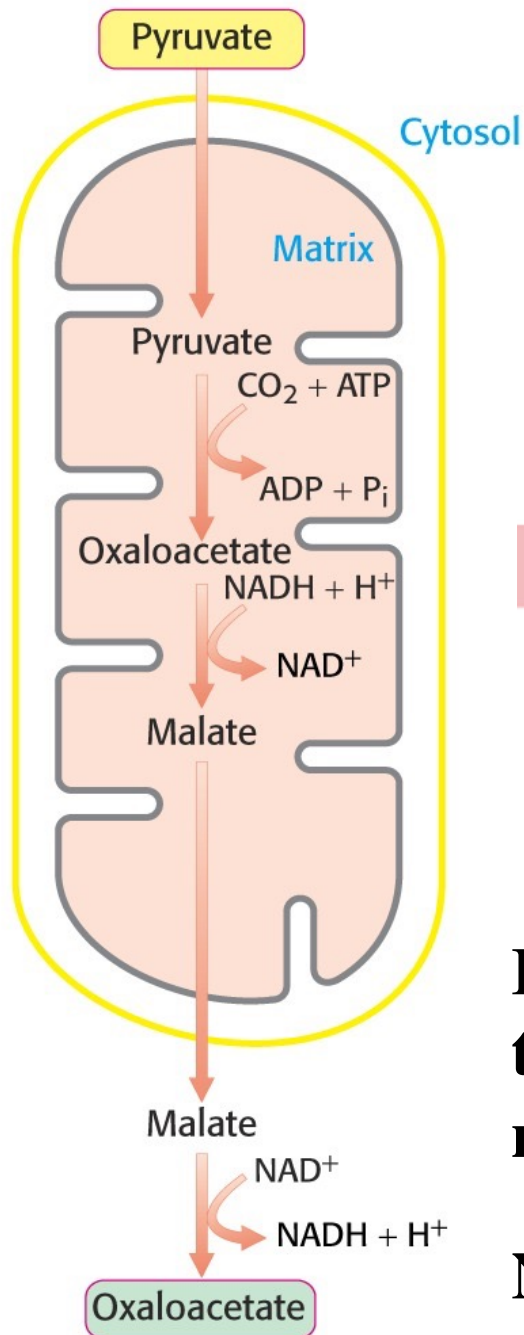
Gluconeogenesi: I deviazione - conversione del piruvato in fosfoenolpiruvato in 2 tappe (matrice mitocondrio) ⁶

- **I TAPPA:** carbossilazione del piruvato ad ossalacetato catalizzata dalla piruvato carbossilasi presente nei mitocondri, con consumo di **ATP**. Il gruppo carbossilico viene fornito da uno ione bicarbonato.

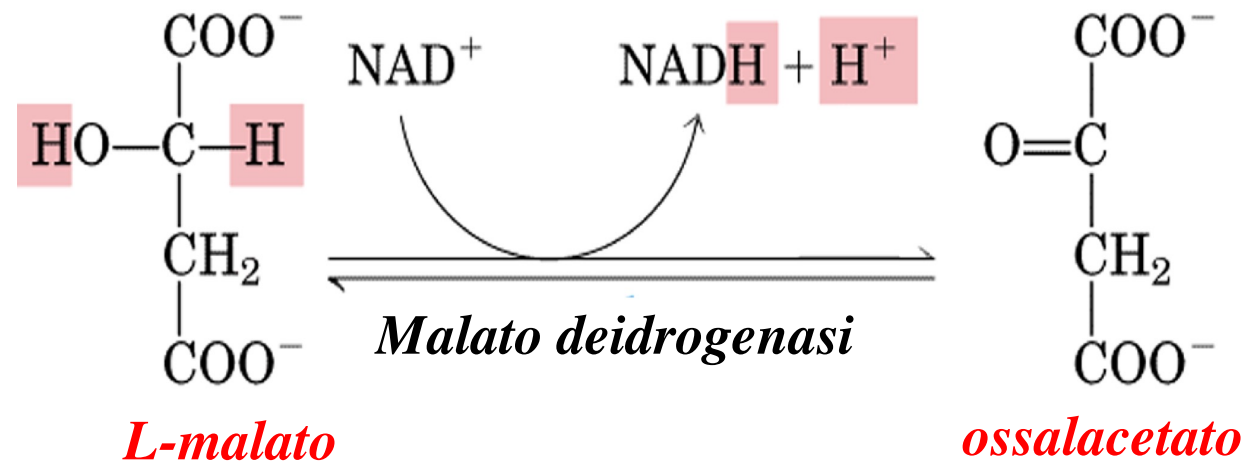


- L'enzima presenta come gruppo prostetico la biotina, una vitamina del gruppo B. Quest'ultima è legata covalentemente ad un residuo di lisina e funziona da trasportatore di CO_2 .

Sistemi navetta



- La membrana mitocondriale interna non possiede trasportatori per l'ossalacetato.
- La navetta ossalacetato-malato



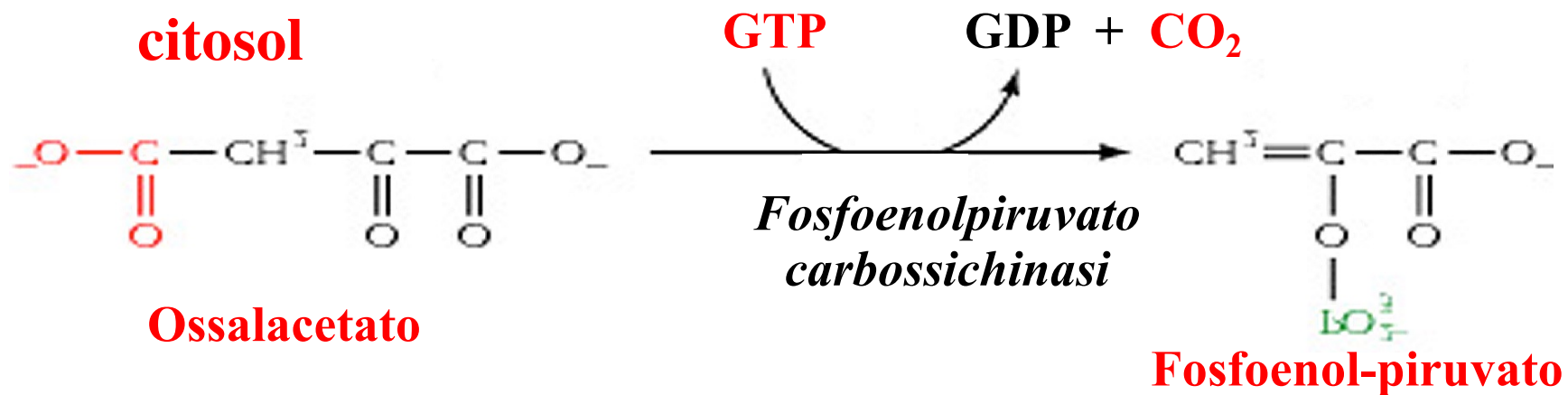
Il malato passa nel citosol mediante un trasportatore specifico localizzato sulla membrana mitocondriale interna.

Nel citosol, il malato è riossidato ad ossalacetato.

Gluconeogenesi: conversione dell'ossalacetato in fosfoenolpiruvato (*fosfoenolpiruvato carbossichinasi*)

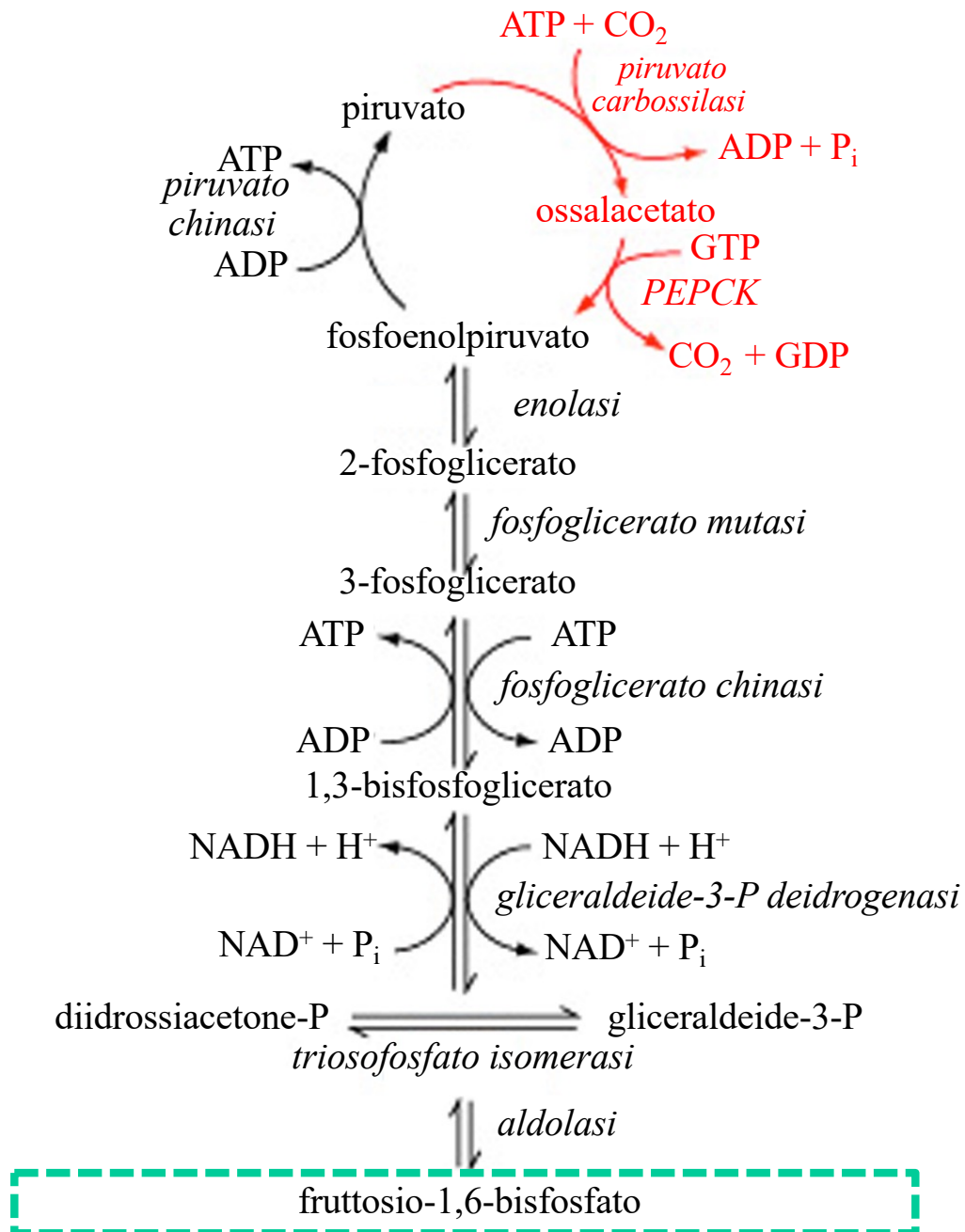
8

Questo enzima (PEPCK) catalizza la decarbossilazione GTP-dipendente dell'ossalacetato con produzione di fosfoenolpiruvato.



- La localizzazione cellulare di questo enzima può essere mitocondriale, solo citoplasmatica o in entrambi i compartimenti.
- Esistono sistemi di trasporto specifici a livello della membrana mitocondriale: il PEP viene trasportato come tale.

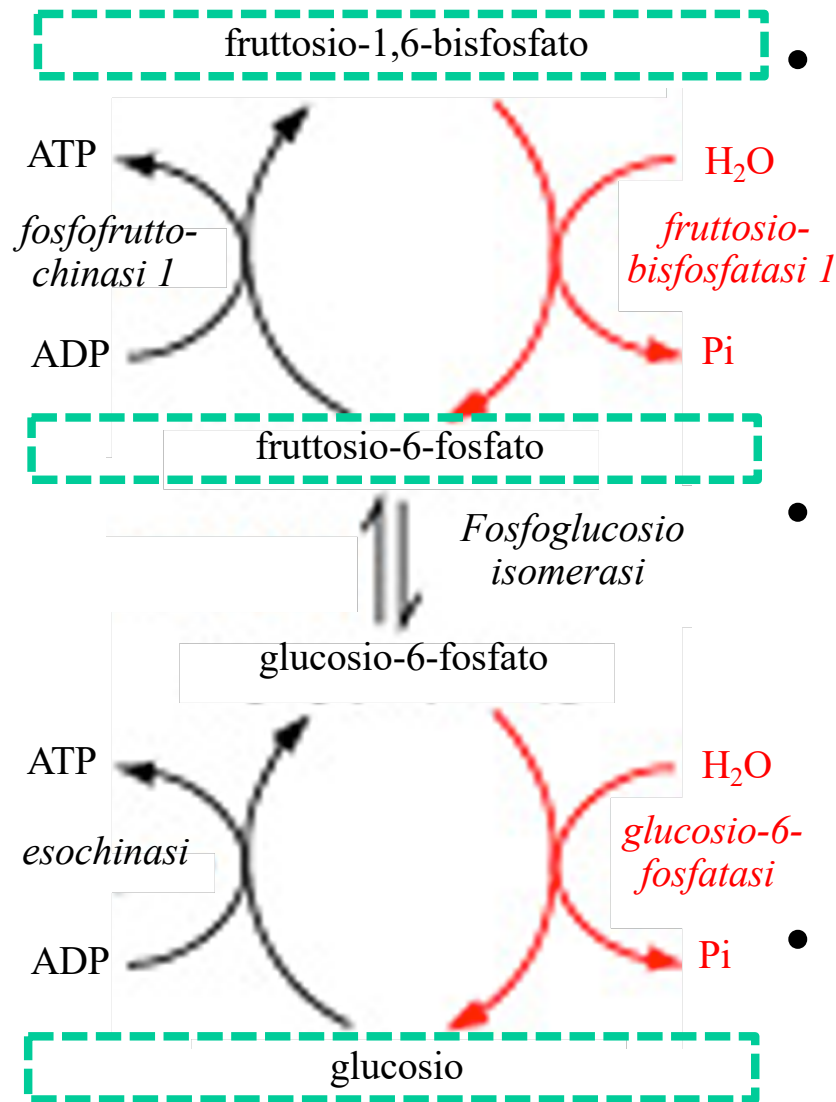
Sintesi di fruttosio-1,6-bisfosfato e glucosio



- Il fosfoenolpiruvato citoplasmatico viene convertito a fruttosio-1,6-P mediante le reazioni catalizzate dagli enzimi della via glicolitica che “lavorano” in condizioni di equilibrio.

- La direzione è regolata dalle concentrazioni relative di substrati, coenzimi e ATP/ADP.

Gluconeogenesi: sintesi di fruttosio 6-fosfato



- **II deviazione:** formazione di fruttosio 6-fosfato dal fruttosio-1,6-bisfosfato è catalizzata dalla fruttosio 1,6-bisfosfatasi (FBPasi 1).
- **III deviazione:** defosforilazione del G6-P a G è catalizzata dalla **glucosio-6-fosfatasi (presente solo nel fegato)**, è lo stesso enzima della **glicogenolisi**.
- Questi due processi producono entrambi glucosio che, nel tessuto epatico (e renale) regola la sua concentrazione nel sangue.

La gluconeogenesi è un processo energeticamente dispendioso

Si consumano 4 molecole di ATP e 2 molecole di GTP per convertire due molecole di piruvato in una molecola di glucosio.

Sono inoltre necessarie 2 molecole di NADH per la riduzione di 2 molecole di 1,3 bisfosfoglicerato.

Gli intermedi del ciclo dell'acido citrico (intermedi a 4, 5 e 6 atomi di C come citrato, isocitrato, alfa-chetoglutarato, succinil-CoA, succinato, fumarato e malato) **e molti amminoacidi** (il cui scheletro carbonioso è convertito in piruvato o intermedi del ciclo dell'acido citrico) **sono glucogenici.**

Regolazione della gluconeogenesi

La sintesi e la degradazione del glucosio sono regolate reciprocamente.

Gli enzimi regolatori sono:

- **piruvato carbossilasi**, enzima allosterico con modulazione positiva indotta dall'Acetil-CoA
- **fruttosio-1,6-bisfosfatasi (FBPasi-1)** enzima allosterico (AMP è un modulatore negativo; ATP un modulatore positivo)

Il **fruttosio-2,6-bisfosfato** modula la glicolisi e la gluconeogenesi; è un attivatore allosterico della **PFK-1** e, contemporaneamente, un potente inibitore della **FBPasi-1**.

- Le concentrazioni di fruttosio-2,6-bisfosfato sono regolate dai due enzimi che catalizzano la sua formazione, **fosfofrutto-chinasi 2 (PFK-2)** o la sua idrolisi, **fruttosio-2,6-bisfosfatasi (FBPasi-2)**. Questi enzimi sono sotto controllo ormonale (glucagone ed insulina).

Regolazione ormonale della gluconeogenesi

- 1) Bassa [glucosio] nel sangue
- 2) Aumentata secrezione di glucagone dalle cellule alfa delle isole di Langerhans del pancreas. Agisce a livello epatico
- 3) Aumentata [cAMP]
- 4) Aumentata fosforilazione enzimatica
- 5) Attivazione della FBP-asi 2 e inattivazione della PFK-2
- 6) Diminuita [Fruttosio-2,6-P]
- 7) Inibizione della PFK-1 e attivazione della FBPasi
- 8) Aumento della gluconeogenesi
- 9) Secrezione del glucosio dal fegato

Sequenza degli eventi metabolici che mettono in relazione basse concentrazioni ematiche di glucosio e la gluconeogenesi.

Vie secondarie d'ossidazione del glucosio: la via dei pentosi fosfato o via del fosfogluconato o via dell'esosio monofosfato

Attiva nelle cellule che si dividono rapidamente (cellule del midollo osseo, della pelle, della mucosa intestinale e tumorali) che utilizzano il ribosio 5-fosfato per la sintesi di DNA, RNA, di ATP e coenzimi quali NADH, FADH₂ ed il Coenzima A)

In altri tessuti, la produzione di NADPH viene utilizzato per le biosintesi riduttive

Via del pentosio fosfato

La produzione di un tipo diverso d'Energia metabolica: il potere riducente

1) Nelle cellule il trasportatore di potere riducente è **il NADPH** che è utilizzato nelle biosintesi riduttive come donatore di elettroni (donatore di uno ione idruro, H^-).

La biosintesi di NADPH è particolarmente importante nei tessuti in cui sono attive la biosintesi degli acidi grassi e degli steroli (es. colesterolo)

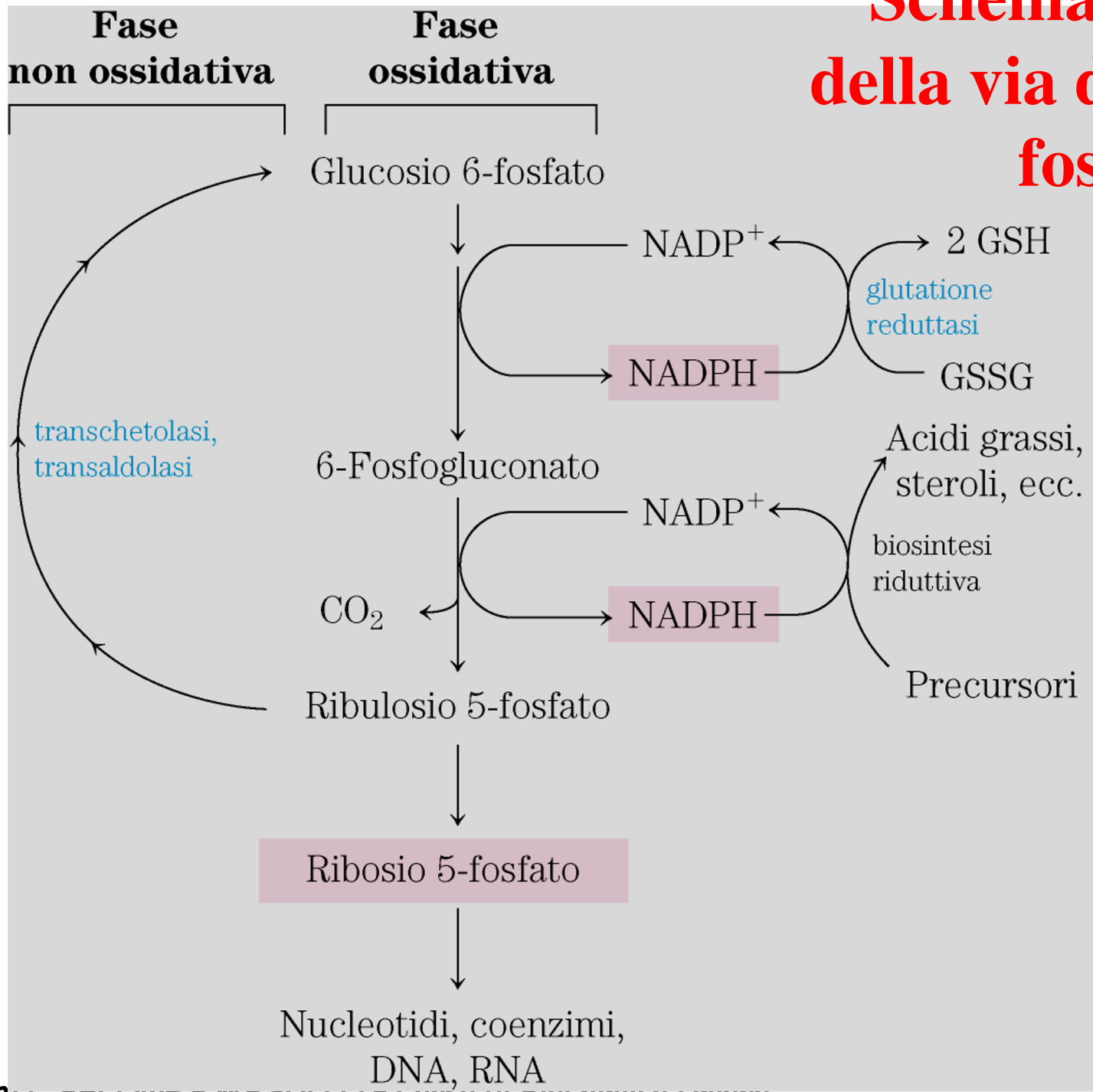
Es.: ghiandola mammaria, tessuto adiposo, corteccia surrenale, fegato.

2) La via del pentosio fosfato genera, oltre al **NADPH**:

✓ **zuccheri a 5 atomi di C, il ribosio** che è presente in molte biomolecole come l'ATP, il CoA, il NAD^+ , il FAD, il DNA e l'RNA.

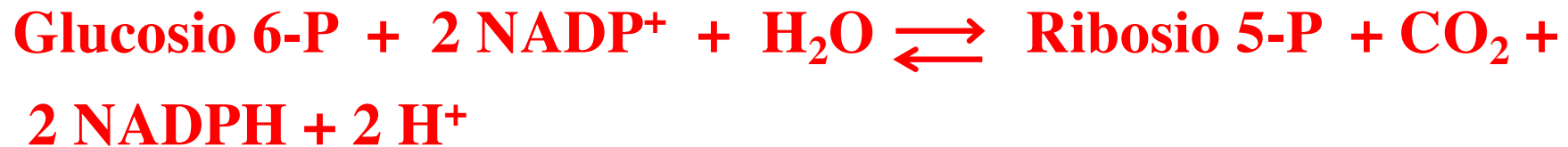
3) La via del pentosio fosfato catalizza **l'interconversione di zuccheri a 3, 4, 5, 6 e 7 atomi di C.**

Schema generale della via del pentosio fosfato



La via del pentosio fosfato: fase ossidativa

- E' una via di degradazione del glucosio-6-P alternativa alla glicolisi che porta alla formazione di NADPH, necessario nelle sintesi riduttive dei processi anabolici.
- Avviene in tre fasi e la reazione complessiva è la seguente.



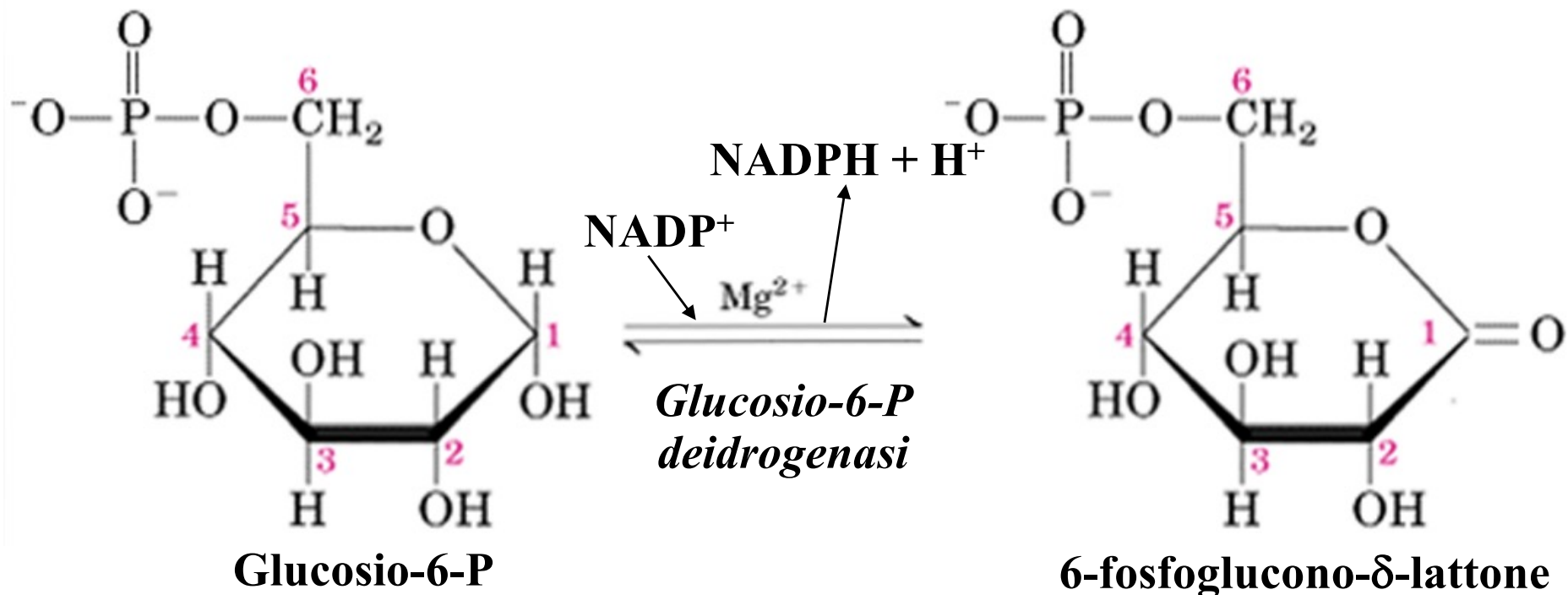
Fase 1: produzione di NADPH

Fase 2: isomerizzazione ed epimerizzazione

Fase 3: riarrangiamento dello scheletro carbonioso

Fase 1 (1): reazioni ossidative e produzione di NADPH

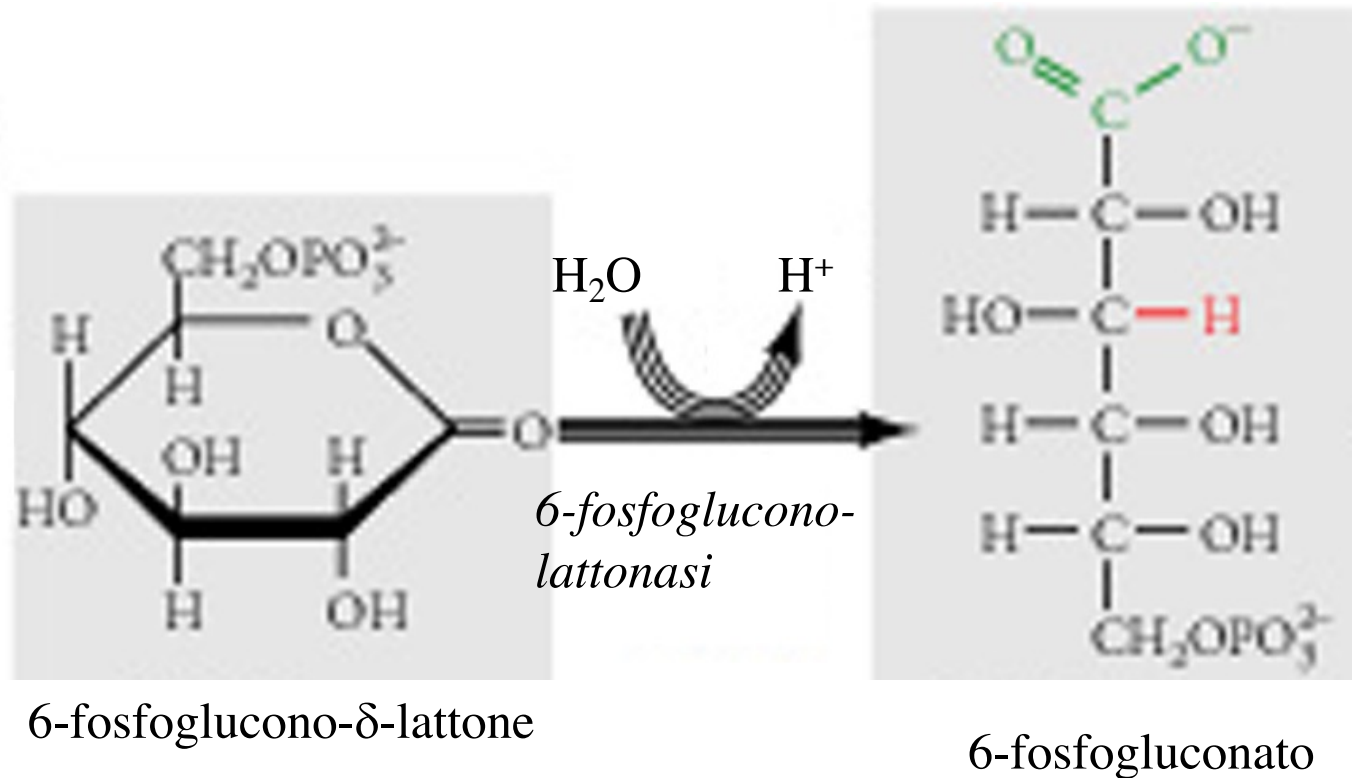
- L'ossidrile del C semiacetalico del glucosio-6-P viene ossidato a gruppo chetonico e si produce il **6-fosfoglucono-lattone (estere ciclico)** con il trasferimento di uno ione idruro al NADP^+ . La reazione è catalizzata dall'enzima *glucosio-6-P deidrogenasi*.



- Questo enzima è specifico per NADP^+ , viene fortemente inibito da NADPH e non riduce NAD^+ .

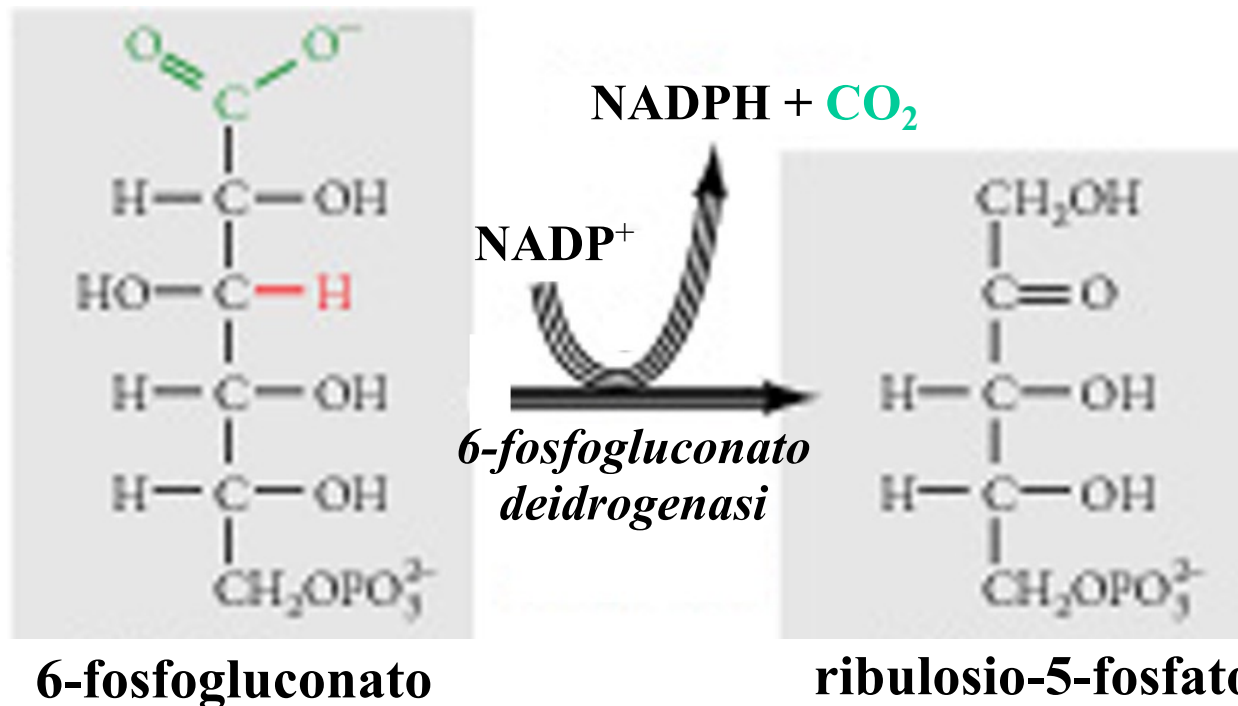
Fase 1 (2): idrolisi dell'estere ciclico

Il 6-fosfoglucono- δ -lattone viene idrolizzato dall'enzima *6-fosfogluconolattoneasi* con produzione di 6-fosfogluconato.



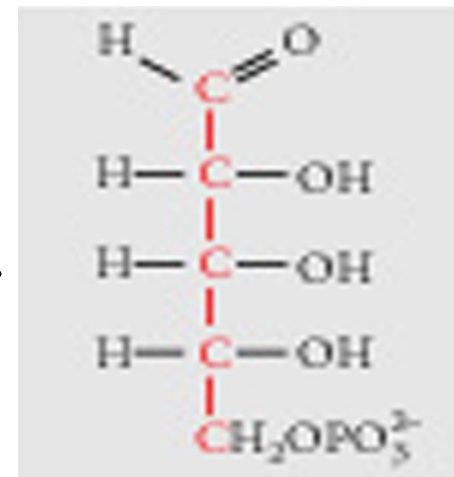
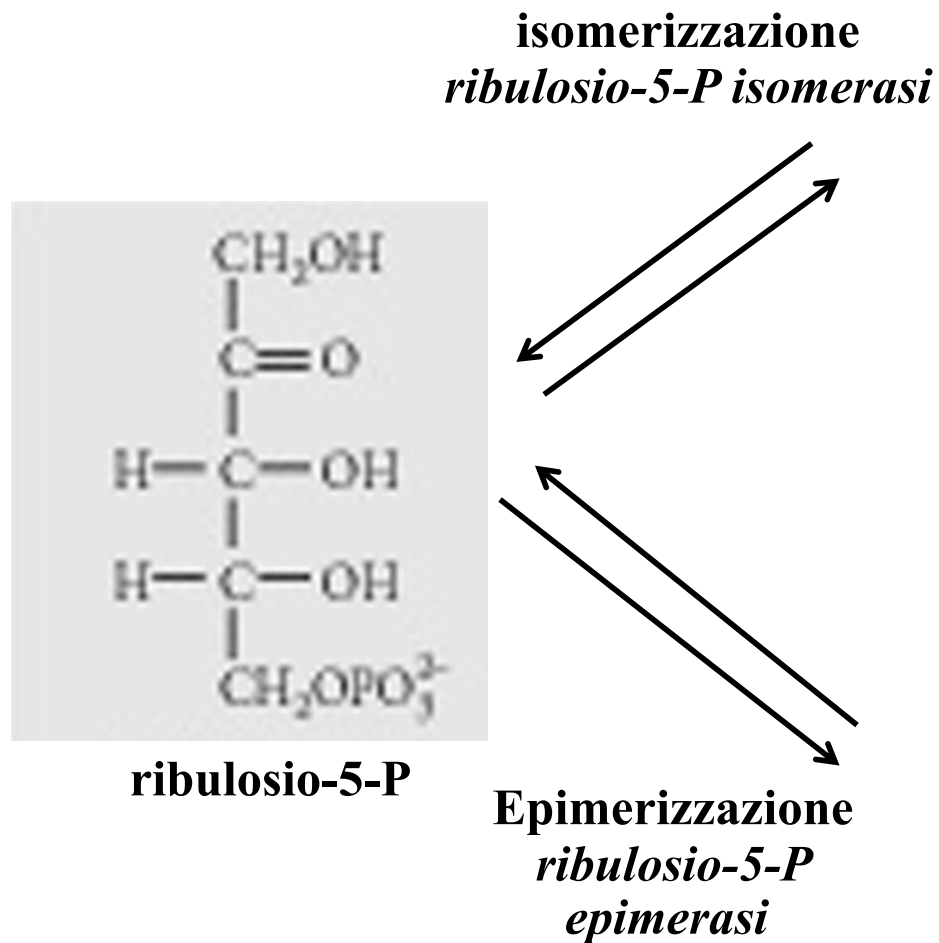
Fase 1(3): decarbossilazione ossidativa

- La *6-fosfogluconato deidrogenasi* catalizza la **decarbossilazione ossidativa** del 6-fosfogluconato a ribulosio-5-fosfato, un chetopentoso, con produzione di NADPH e CO₂.

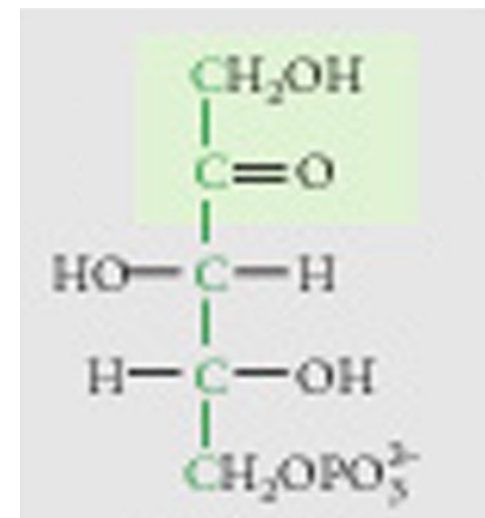


- Termina la prima fase della via del pentosio fosfato con produzione di due molecole di NADPH per ogni molecola di glucosio-6-P.

Fase 2: isomerizzazione o epimerizzazione



ribosio-5-P (R5P)



Xilulosio-5-P (X5P)

R5P è un precursore essenziale nella biosintesi dei nucleotidi.

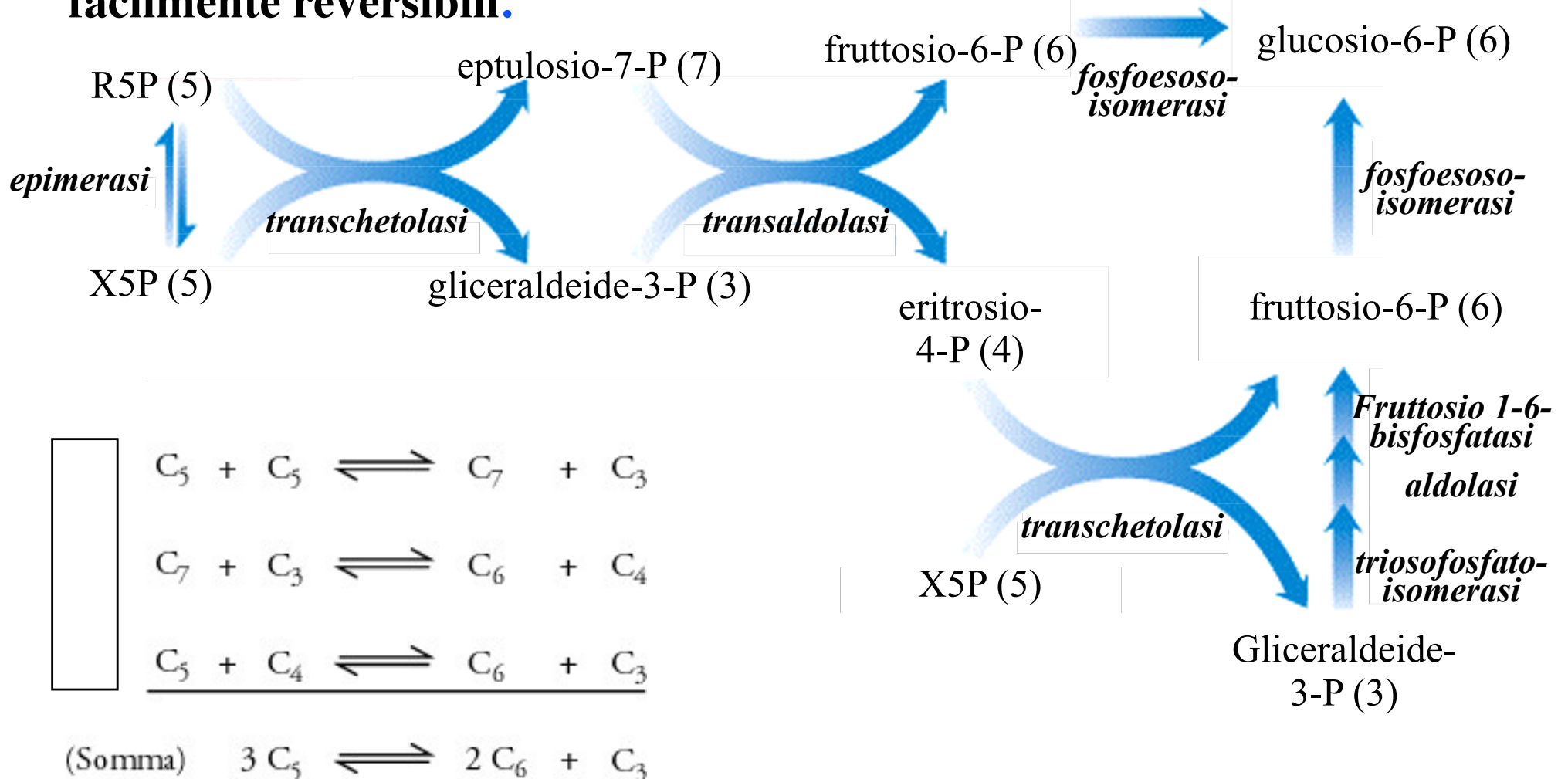
Reazione predominante nelle cellule in fase di duplicazione cellulare (sintesi di DNA)

In assenza di duplicazione del DNA, questa reazione è più favorita

Reazioni successive che portano alla sintesi di intermedi della glicolisi (fase 3)

Fase 3: Riarrangiamento scheletro carbonioso: conversione di pentosi-fosfati in esosi e viceversa

- In questa fase il ribosio-5P e lo xilulosio-5P vengono trasformati in fruttosio-6-P e quindi in glucosio-6-P. Tutte le reazioni sono facilmente reversibili.



Relazione tra glicolisi e via del pentosio-fosfato²⁴

- La glicolisi e la via del pentosio fosfato sono collegate dalle transchetolasi e transaldolasi che sono enzimi specifici di questa via.
- La transchetolasi trasferisce unità a 2 atomi di C (C_1 e C_2) da un chetoso ad un aldoso: dallo xilulosio-5-fosfato al ribosio-5-fosfato, formando uno zucchero a 7 atomi di C; i restanti 3 atomi di C vengono liberati sotto forma di gliceraldeide 3-fosfato.
- La transaldolasi catalizza una reazione simile a quella dell'aldolasi: trasferisce unità a 3 atomi di C dal sedoeptulosio-7-fosfato alla gliceraldeide-3-fosfato.
- Lo zucchero che dona le unità bi o tri-carboniose è sempre un chetoso, mentre l'accettore è sempre un aldoso.

Relazione tra glicolisi e via dei pentosi-fosfato

25

