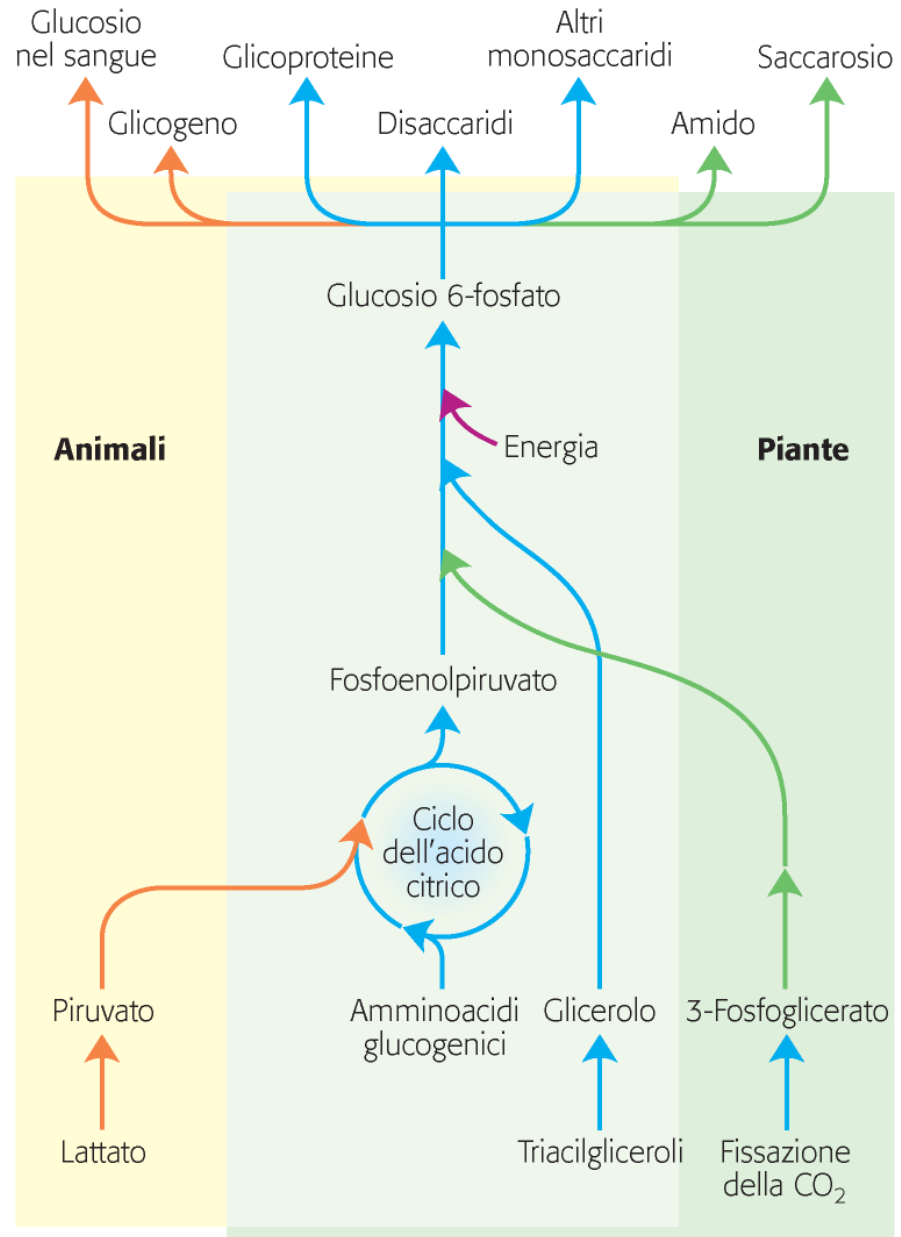


IL GLUCOSIO PUO' ESSERE SINTETIZZATO DA PRECURSORI NON GLUCIDICI

Quando la quantità di glucosio fornito dagli alimenti o dalle riserve è insufficiente, i diversi organismi sintetizzano glucosio da precursori diversi dai carboidrati

La via da fosfoenolpiruvato a glucosio-6-fosfato è comune in animali e piante.

Solo le piante e i batteri fotosintetici sono in grado di convertire CO_2 in carboidrati

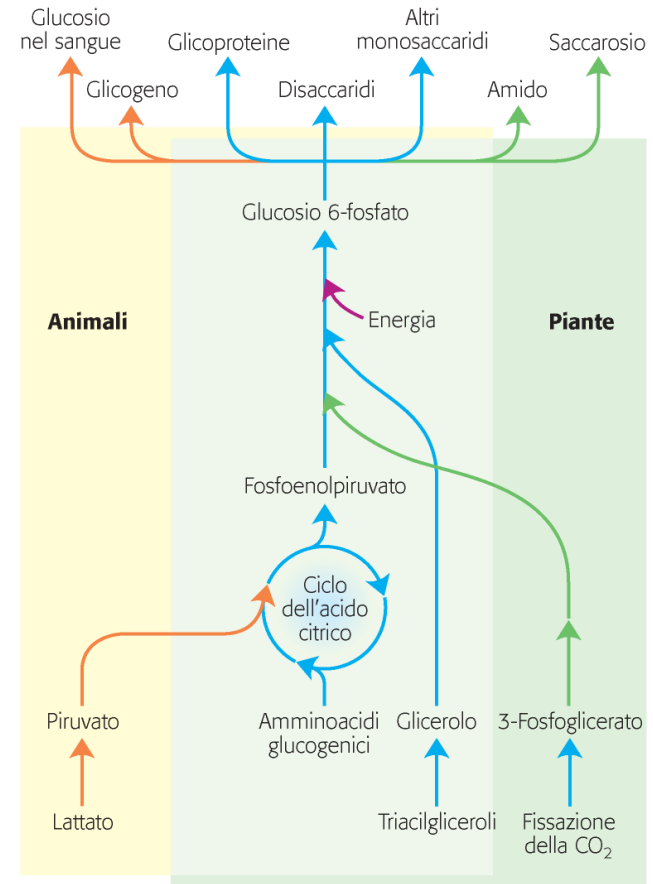


GLUCONEOGENESI = generazione di glucosio “nuovo”, la cui origine non è un carboidrato

Negli animali è attiva principalmente nelle cellule epatiche

Finalità della gluconeogenesi:

- Produrre glucosio che dal fegato può essere inviato ai vari organi che ne fanno richiesta
- Produrre glucosio ed immagazzinarlo sotto forma di glicogeno per sopperire a necessità energetiche improvvise dell'organismo
- Sottrarre potenziali carburanti alla fase di ossidazione che temporaneamente è soddisfatta da altri metaboliti
- Eliminare molecole potenzialmente tossiche in alte concentrazioni (lattato, amminoacidi)



Potente mezzo di difesa messo in atto dall'organismo quando si trova in una situazione di digiuno prolungato

Consente di deviare il destino metabolico degli AA dietetici in eccesso verso la produzione di glucosio

LA GLUCONEOGENESI NON E' L'INVERSO DELLA GLICOLISI

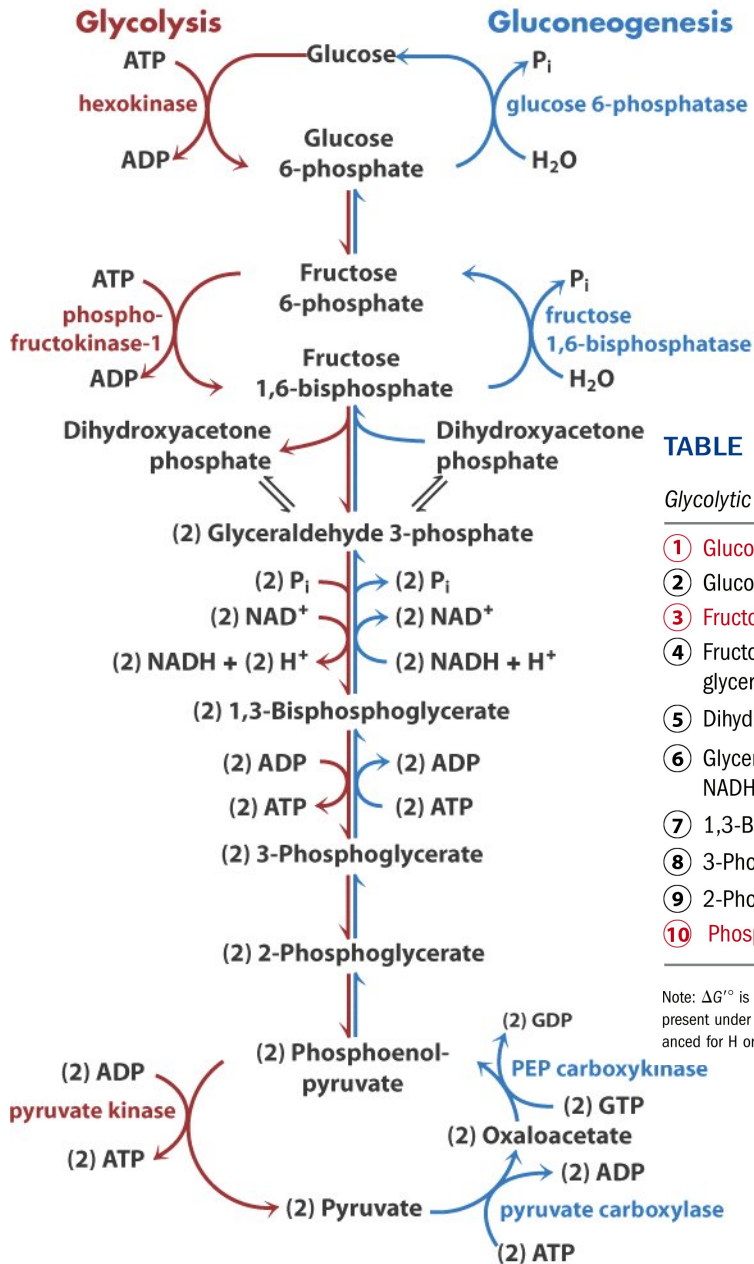


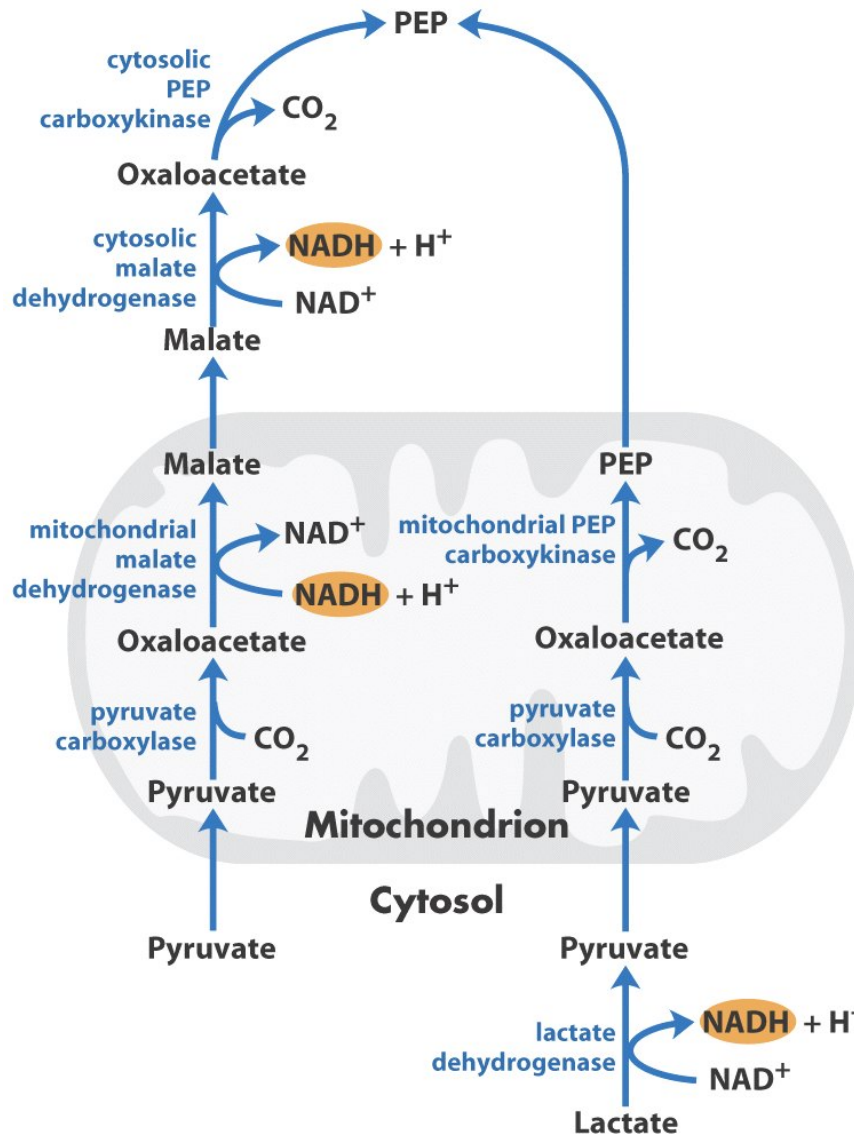
TABLE 14-2 Free-Energy Changes of Glycolytic Reactions in Erythrocytes

Glycolytic reaction step	$\Delta G'^{\circ}$ (kJ/mol)	ΔG (kJ/mol)
① Glucose + ATP \longrightarrow glucose 6-phosphate + ADP	-16.7	-33.4
② Glucose 6-phosphate \rightleftharpoons fructose 6-phosphate	1.7	0 to 25
③ Fructose 6-phosphate + ATP \longrightarrow fructose 1,6-bisphosphate + ADP	-14.2	-22.2
④ Fructose 1,6-bisphosphate \rightleftharpoons dihydroxyacetone phosphate + glyceraldehyde 3-phosphate	23.8	0 to -6
⑤ Dihydroxyacetone phosphate \rightleftharpoons glyceraldehyde 3-phosphate	7.5	0 to 4
⑥ Glyceraldehyde 3-phosphate + P _i + NAD ⁺ \rightleftharpoons 1,3-bisphosphoglycerate + NADH + H ⁺	6.3	-2 to 2
⑦ 1,3-Bisphosphoglycerate + ADP \rightleftharpoons 3-phosphoglycerate + ATP	-18.8	0 to 2
⑧ 3-Phosphoglycerate \rightleftharpoons 2-phosphoglycerate	4.4	0 to 0.8
⑨ 2-Phosphoglycerate \rightleftharpoons phosphoenolpyruvate + H ₂ O	7.5	0 to 3.3
⑩ Phosphoenolpyruvate + ADP \longrightarrow pyruvate + ATP	-31.4	-16.7

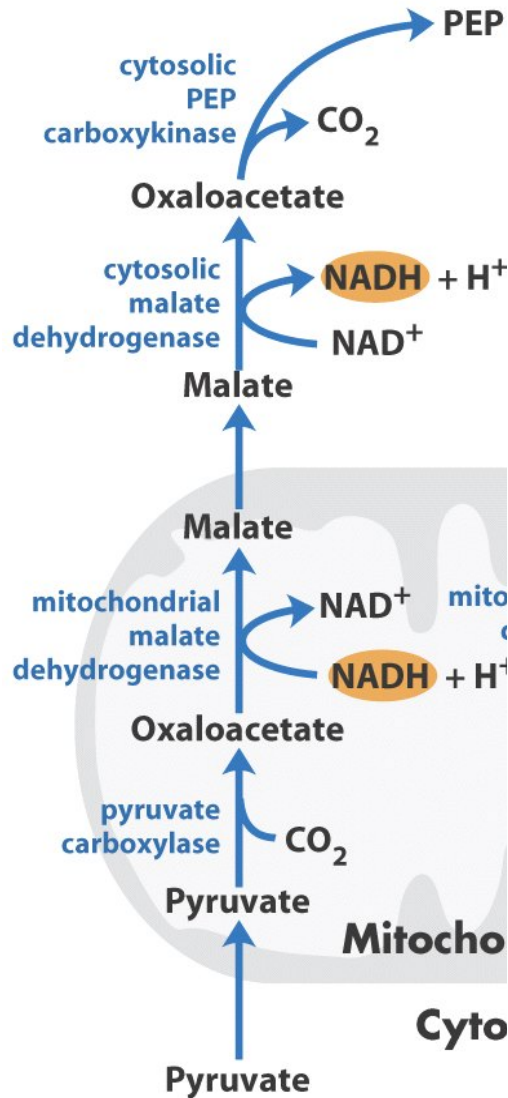
Note: $\Delta G'^{\circ}$ is the standard free-energy change, as defined in Chapter 13 (p. 491). ΔG is the free-energy change calculated from the actual concentrations of glycolytic intermediates present under physiological conditions in erythrocytes, at pH 7. The glycolytic reactions bypassed in gluconeogenesis are shown in red. Biochemical equations are not necessarily balanced for H or charge (p. 506).

I DEVIAZIONE: Conversione di piruvato a fosfoenolpiruvato

Negli eucarioti coinvolge sia enzimi mitocondriali che enzimi citosolici



La natura chimica del precursore determina la prevalenza dell'una o l'altra via



Via predominante quando la gluconeogenesi ha come precursori piruvato o alanina

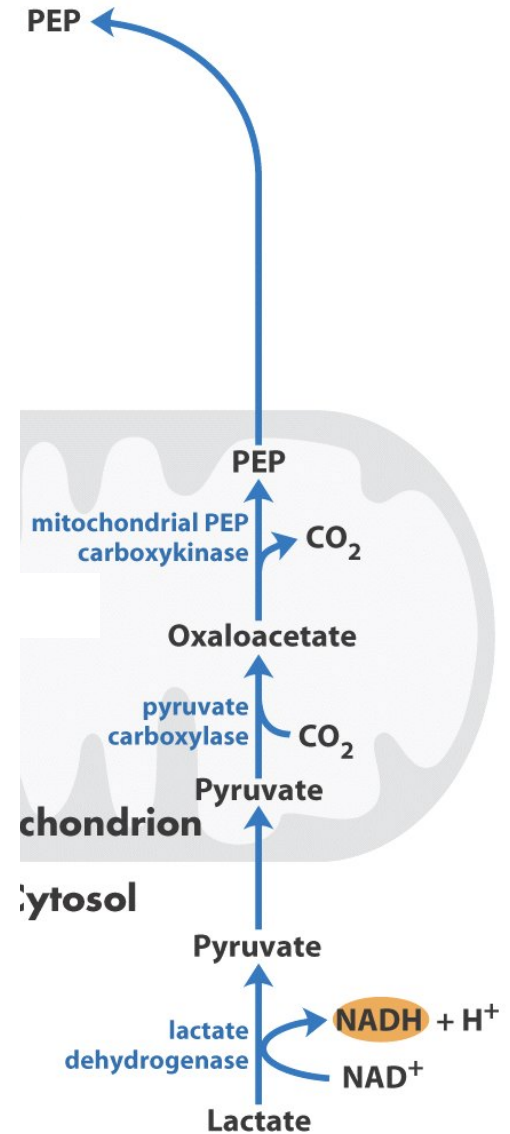
Il piruvato viene trasportato dal citosol nei mitocondri oppure prodotto nei mitocondri a partire da alanina

Perché la via che porta al PEP attraversa i mitocondri?

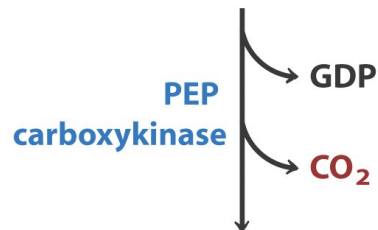
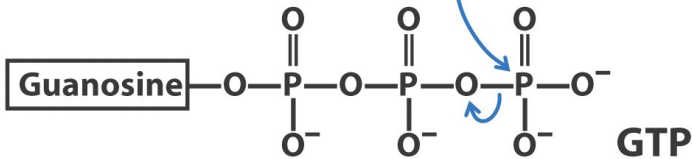
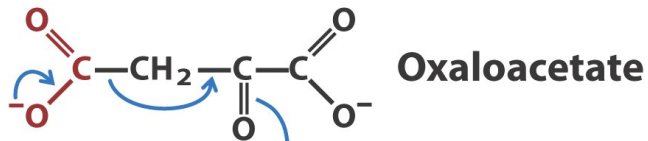
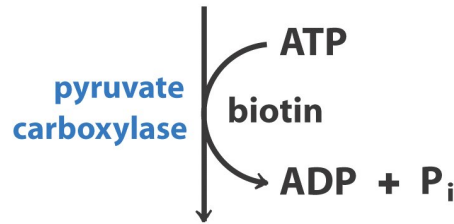
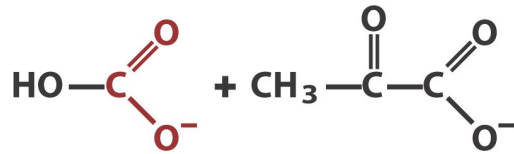
Per portare nel citosol equivalenti riducenti sotto forma di NADH, che verranno poi utilizzati nelle reazioni riduttive della gluconeogenesi

Via predominante quando la gluconeogenesi ha come precursore il lattato

Anche NADH prodotto dall'ossidazione del lattato viene utilizzato per la gluconeogenesi. Poiché viene prodotto nel citosol, in questo caso non è necessaria l'esportazione del malato: ossalacetato viene convertito in PEP da una carbossichinasi mitocondriale e PEP passa la membrana mitocondriale come tale

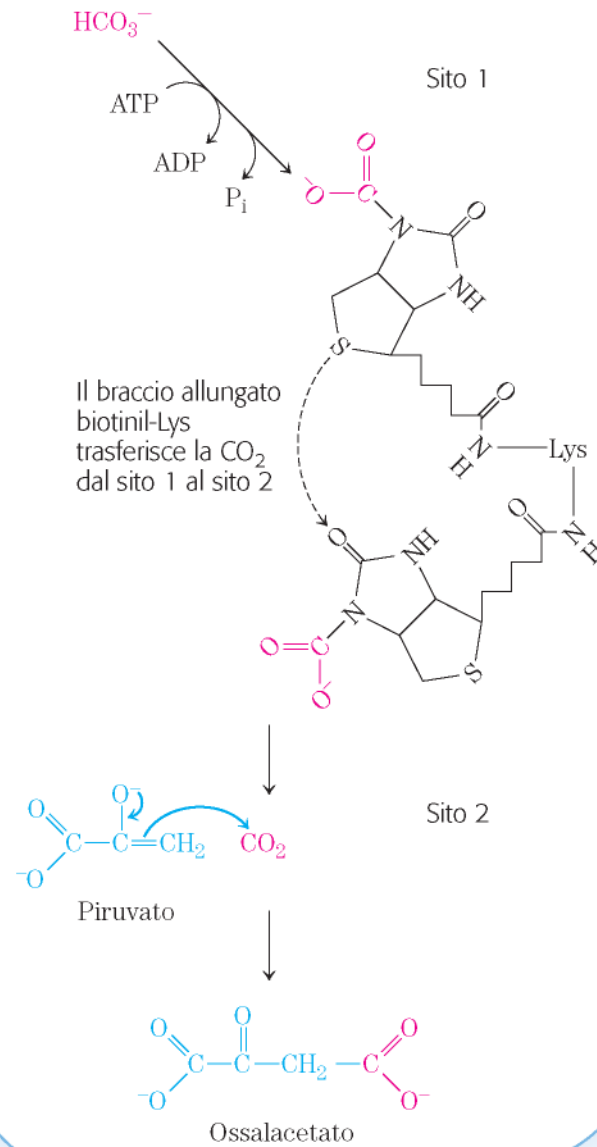


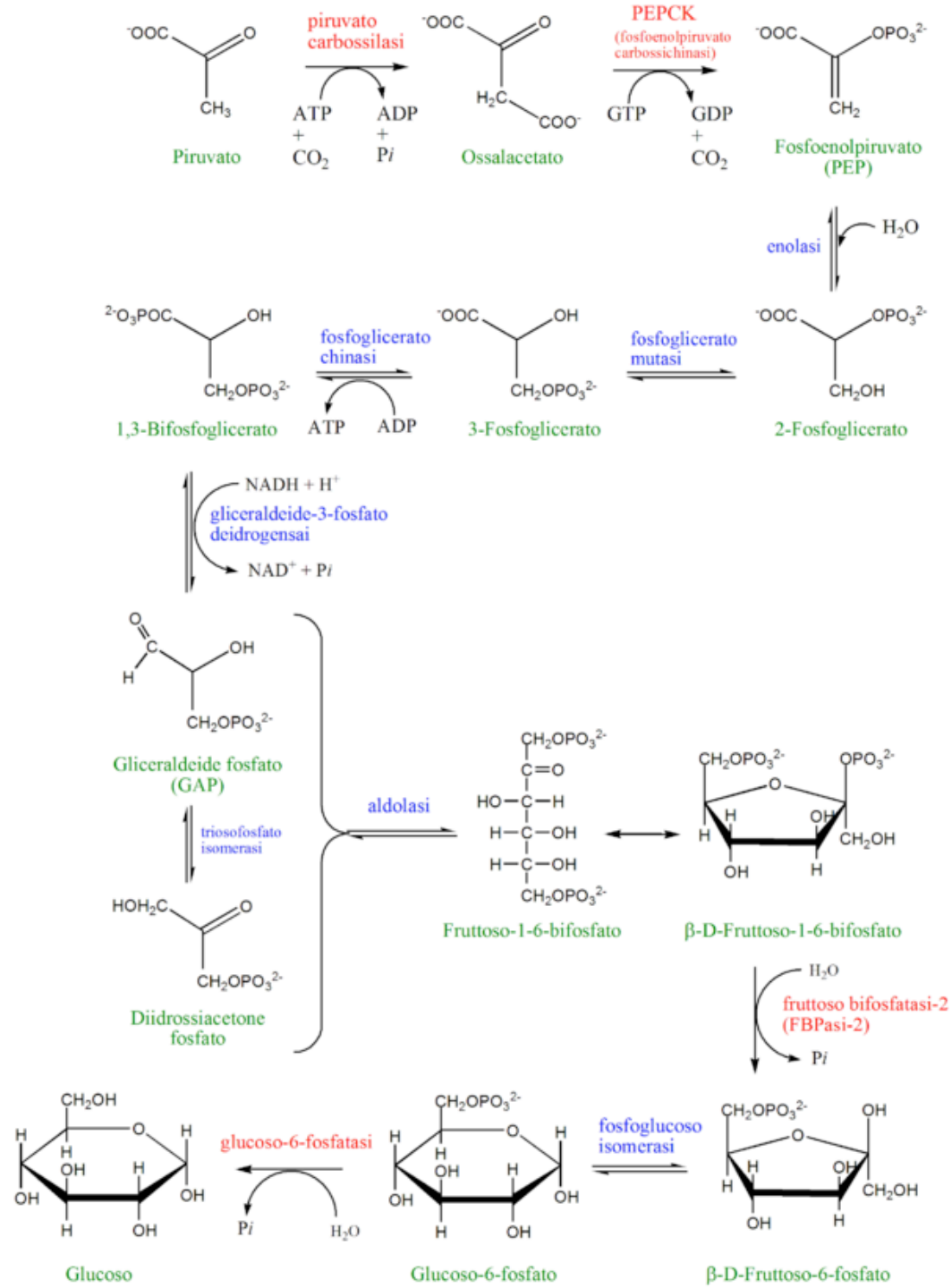
Bicarbonato Piruvato

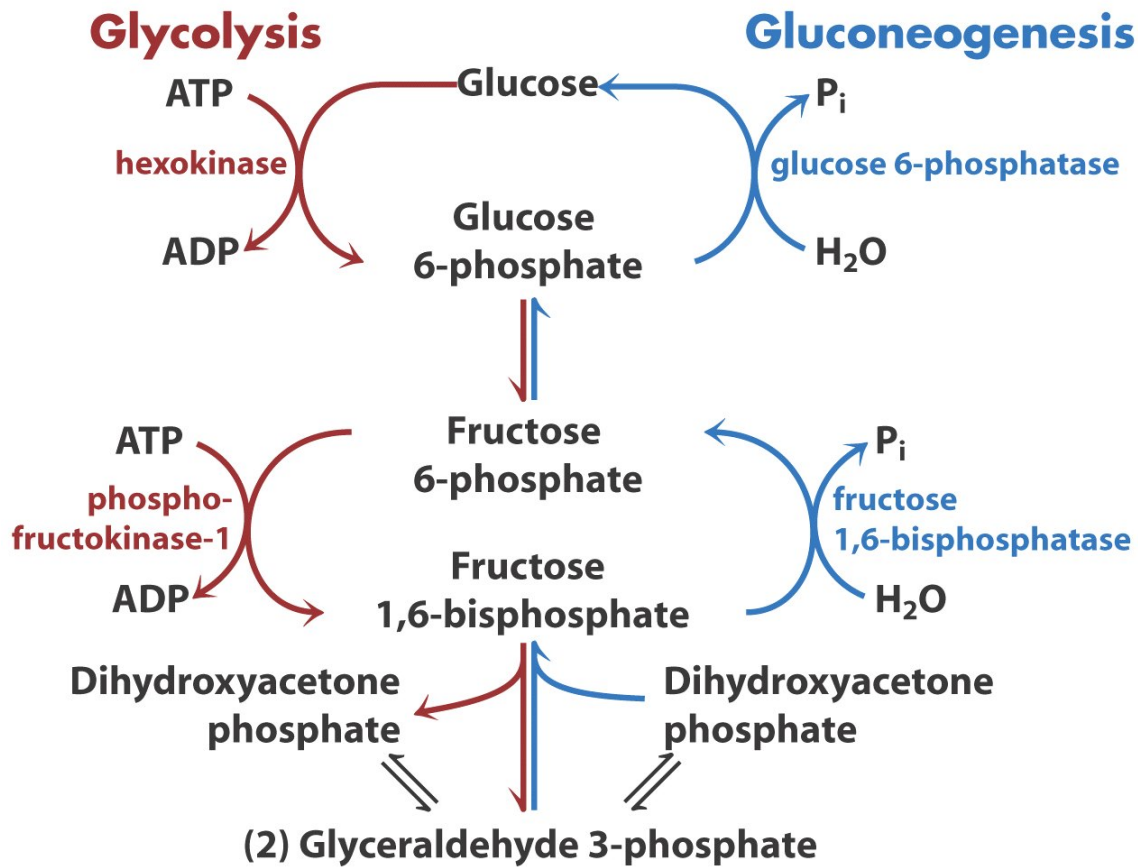


Il sistema **carbossilazione/ decarbossilazione** rappresenta un sistema di **attivazione del piruvato**, poiché la decarbossilazione di ossalacetico facilita la formazione di PEP

Piruvato carbossilasi



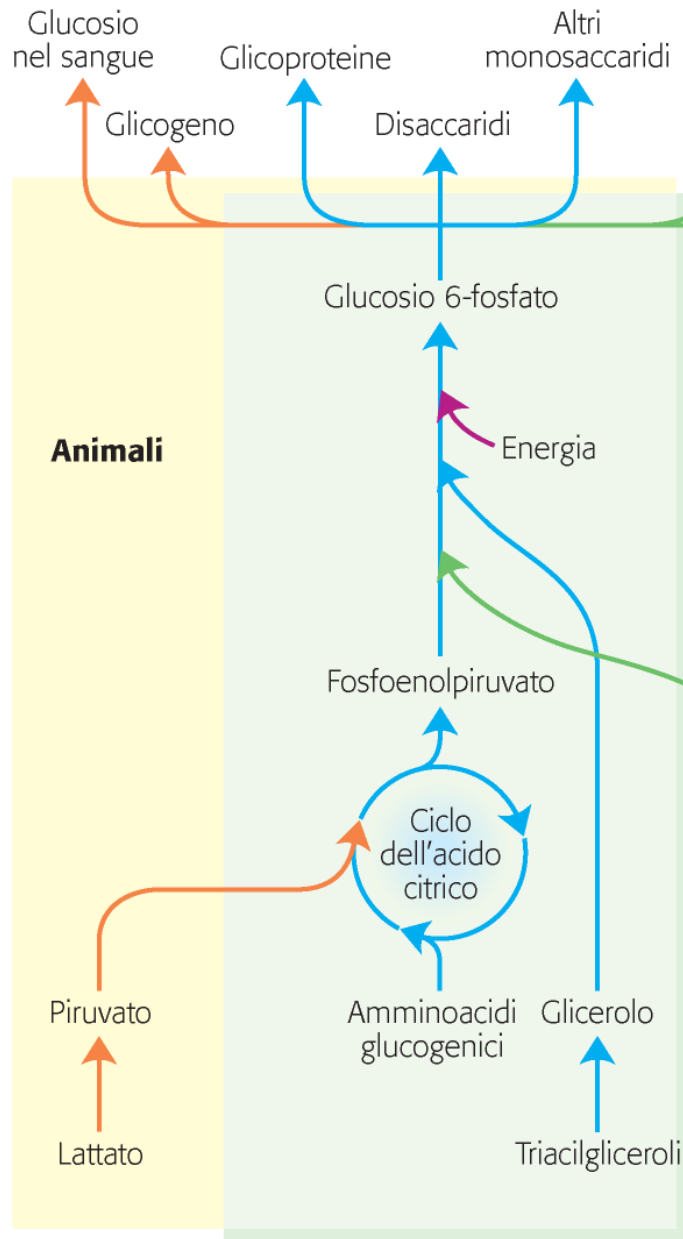




III DEVIAZIONE
 Reazione finale della gluconeogenesi

II DEVIAZIONE

Vie di alimentazione della gluconeogenesi





La funzione principale del catabolismo del glucosio attraverso la glicolisi è la produzione di ATP

Esistono altre vie cataboliche che, partendo dal glucosio, portano alla formazione di prodotti specializzati necessari alla cellula. Queste vie costituiscono il

metabolismo secondario del glucosio

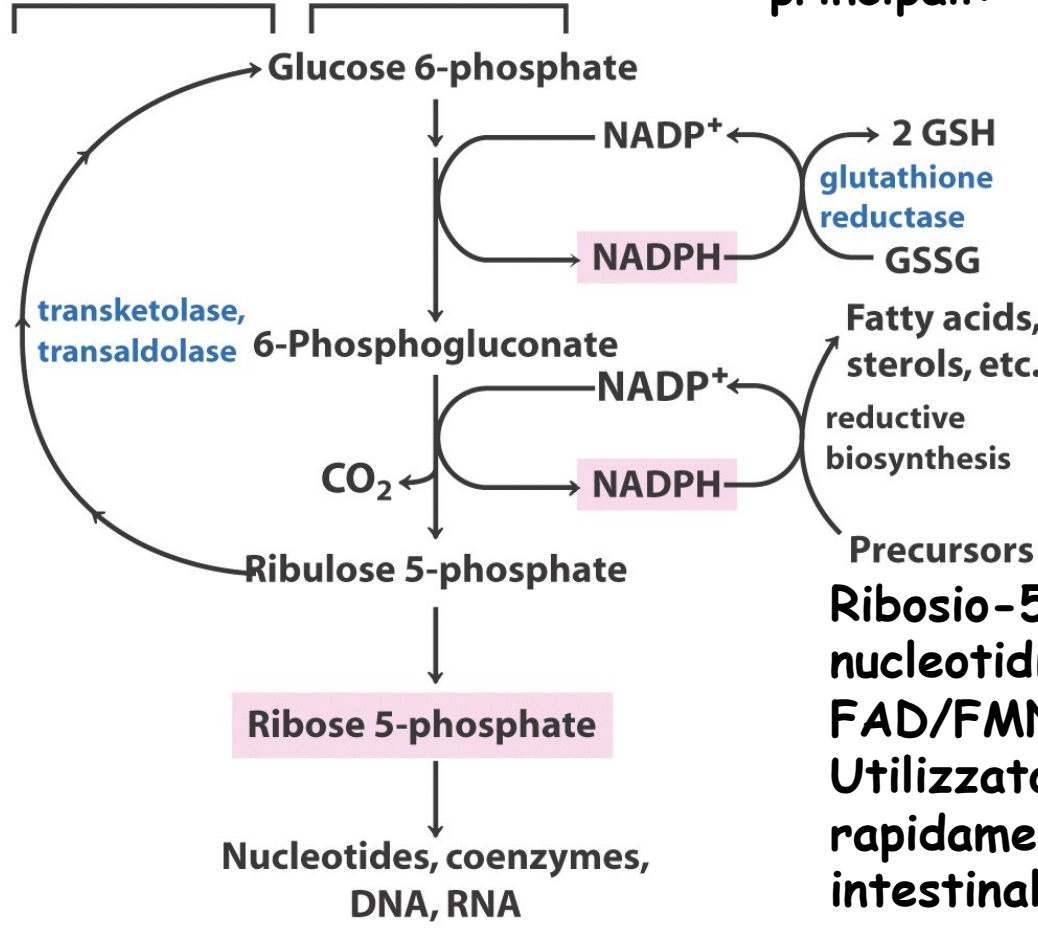
Nei tessuti animali è particolarmente importante la

via del pentosio fosfato

nonostante essa comporti l'ossidazione di glucosio, il ruolo di questa via è principalmente anabolico

La via del pentosio fosfato ha due funzioni principali:

Nonoxidative phase **Oxidative phase**



1. produrre NADPH

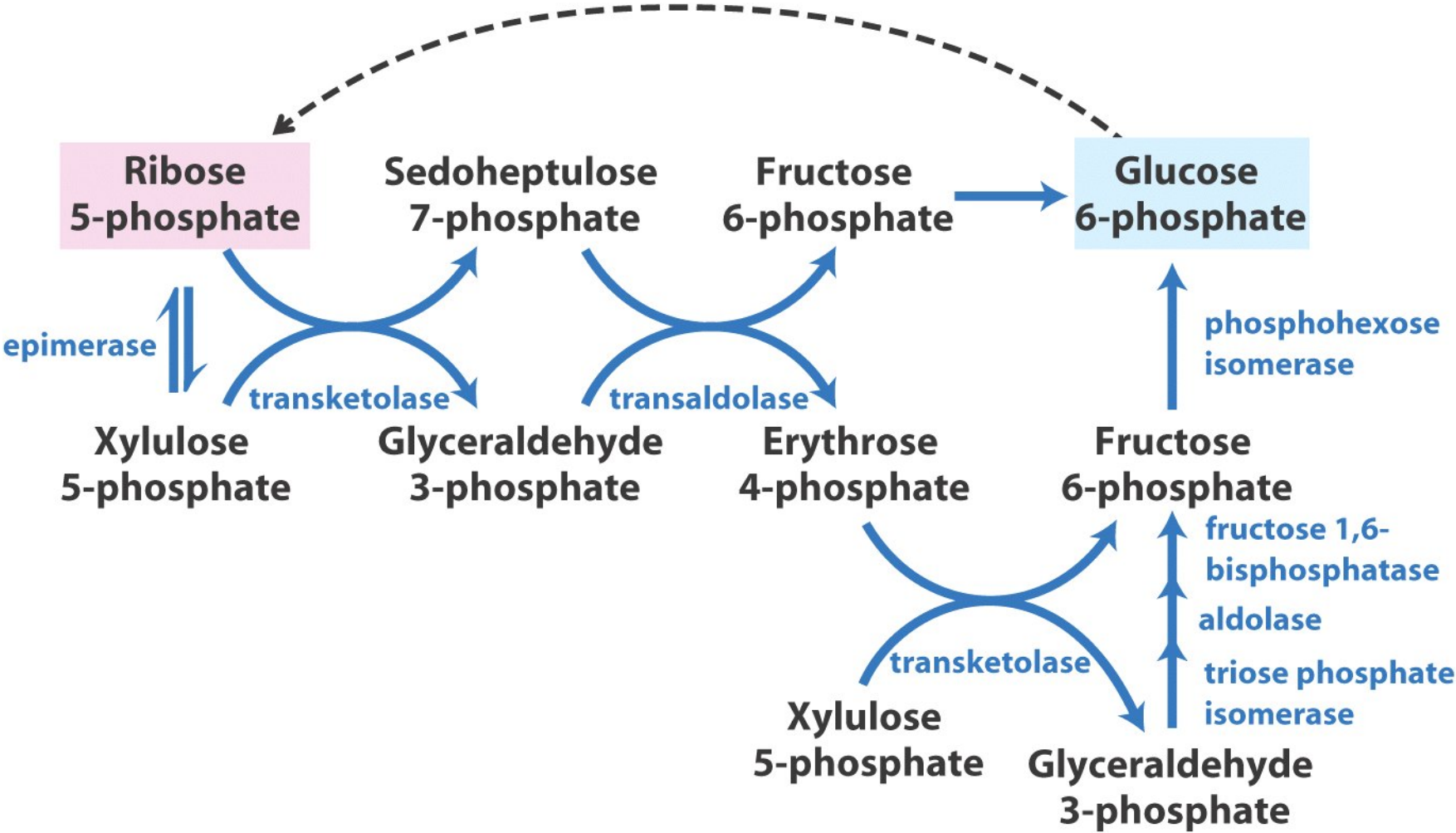
2. produrre ribosio-5-fosfato

Ribosio-5-fosfato serve per produrre nucleotidi, acidi nucleici, e coenzimi (NAD, FAD/FMN, coenzima A)

Utilizzato dalle cellule che si dividono rapidamente (midollo osseo, pelle, mucosa intestinale)

Nelle cellule che non utilizzano ribosio-5-fosfato per le reazioni di biosintesi la fase non ossidativa ricicla il pentosio trasformandolo in glucosio-6-fosfato e consentendo in tal modo la produzione continua di NADPH

**oxidative reactions of
pentose phosphate pathway**



Vie che richiedono NADPH

Biosintesi

acidi grassi

colesterolo

neurotrasmettitori

nucleotidi

Detossificazione

Riduzione del glutatione ossidato

Citocromo P450 monoossigenasi

NADPH è necessario per le biosintesi riduttive o per contrastare gli effetti dannosi dei radicali liberi

Richiedono NADPH prodotto in questa via:

tessuti che sintetizzano in quantità acidi grassi

fegato, tessuto adiposo, ghiandole mammarie

molto attivi nella sintesi di colesterolo e ormoni steroidei

fegato, ghiandole surrenali, gonadi

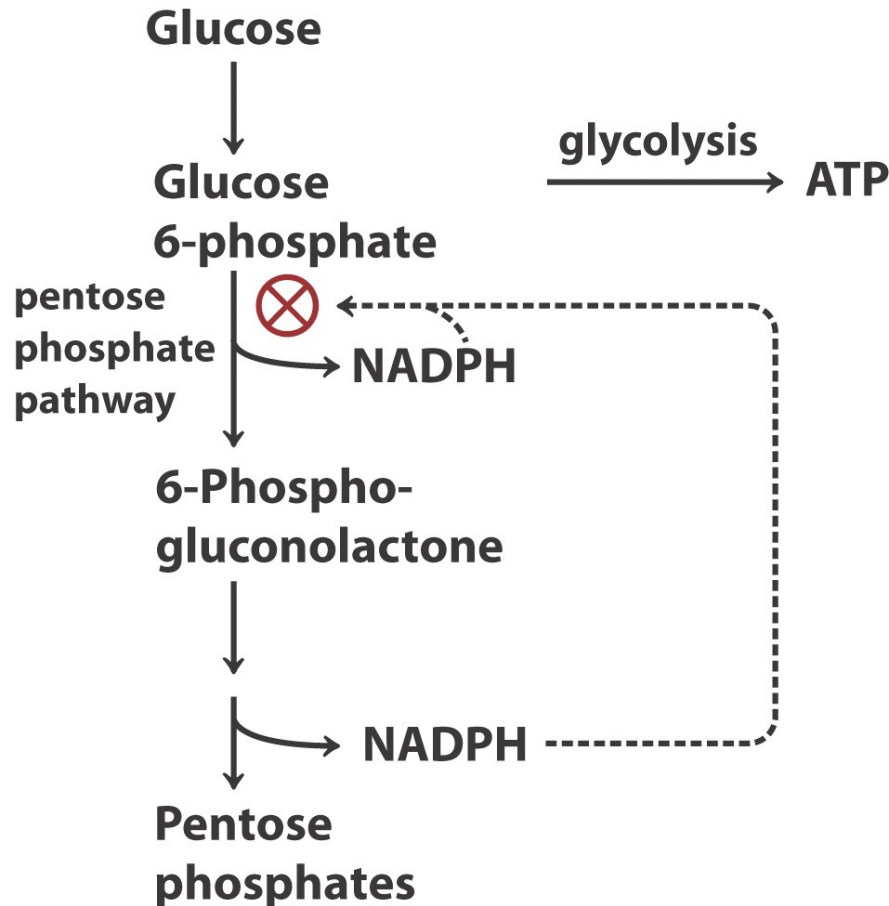
cellule esposte a danni di tipo ossidativo o da radicali liberi

eritrociti, cellule del cristallino o della cornea

Il destino del glucosio 6-fosfato è determinato dal fabbisogno relativo di NADPH, ribosio 5-fosfato e ATP

In base al fabbisogno di energia metabolica della cellula ed alla sua attività biosintetica il glucosio 6-fosfato può essere ossidato attraverso la via del pentosio fosfato oppure essere trasformato in fruttosio 6-fosfato nella glicolisi

intercorrelazione tra glicolisi e via del pentoso-fosfato

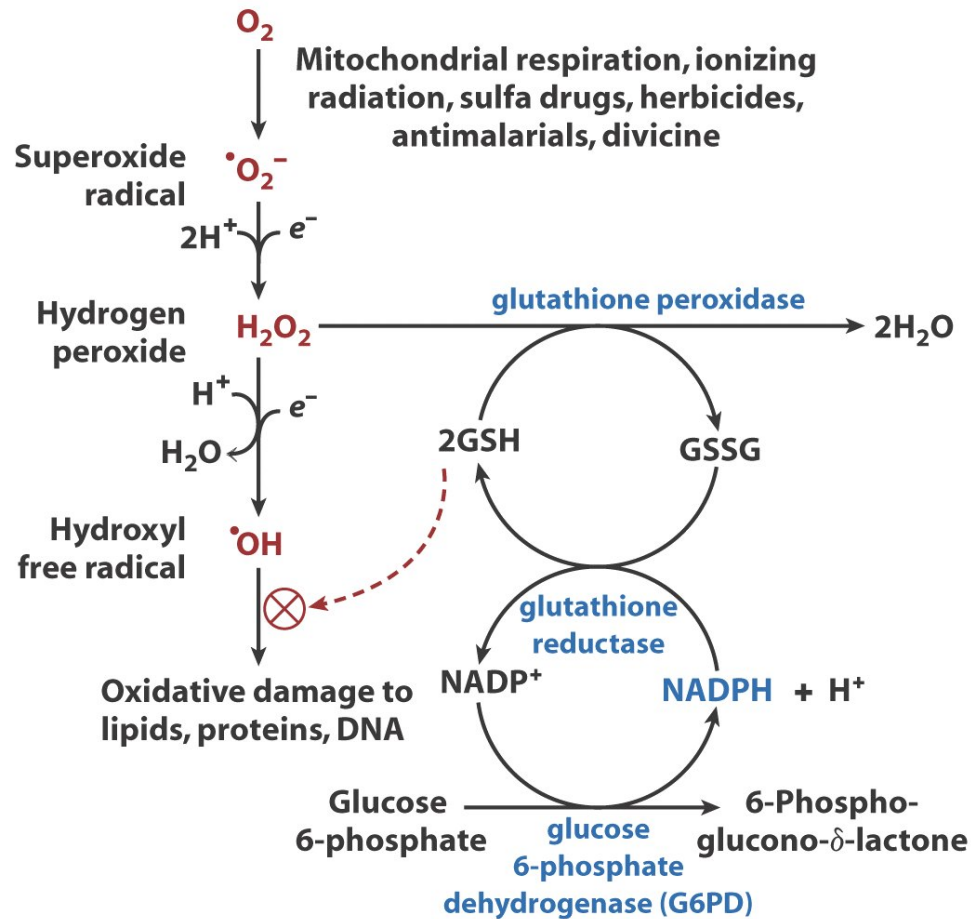


L'enzima chiave che regola la via del pentosio fosfato è la **glucosio 6-fosfato deidrogenasi**, primo enzima della via:

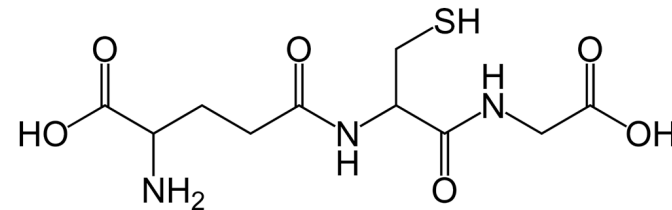
Alte concentrazioni intracellulari di NADPH inibiscono l'enzima, con l'effetto di rendere disponibile alla glicolisi una maggiore quantità di glucosio 6-fosfato

La glucosio 6-fosfato deidrogenasi svolge un ruolo chiave nella protezione contro le specie reattive dell'ossigeno

Le specie reattive dell'ossigeno (ROS) che si generano durante il metabolismo ossidativo danneggiano tutti i tipi di macromolecole e possono alla fine causare la morte della cellula. Le ROS sono coinvolte in numerose malattie dell'uomo.



Il glutathione ridotto

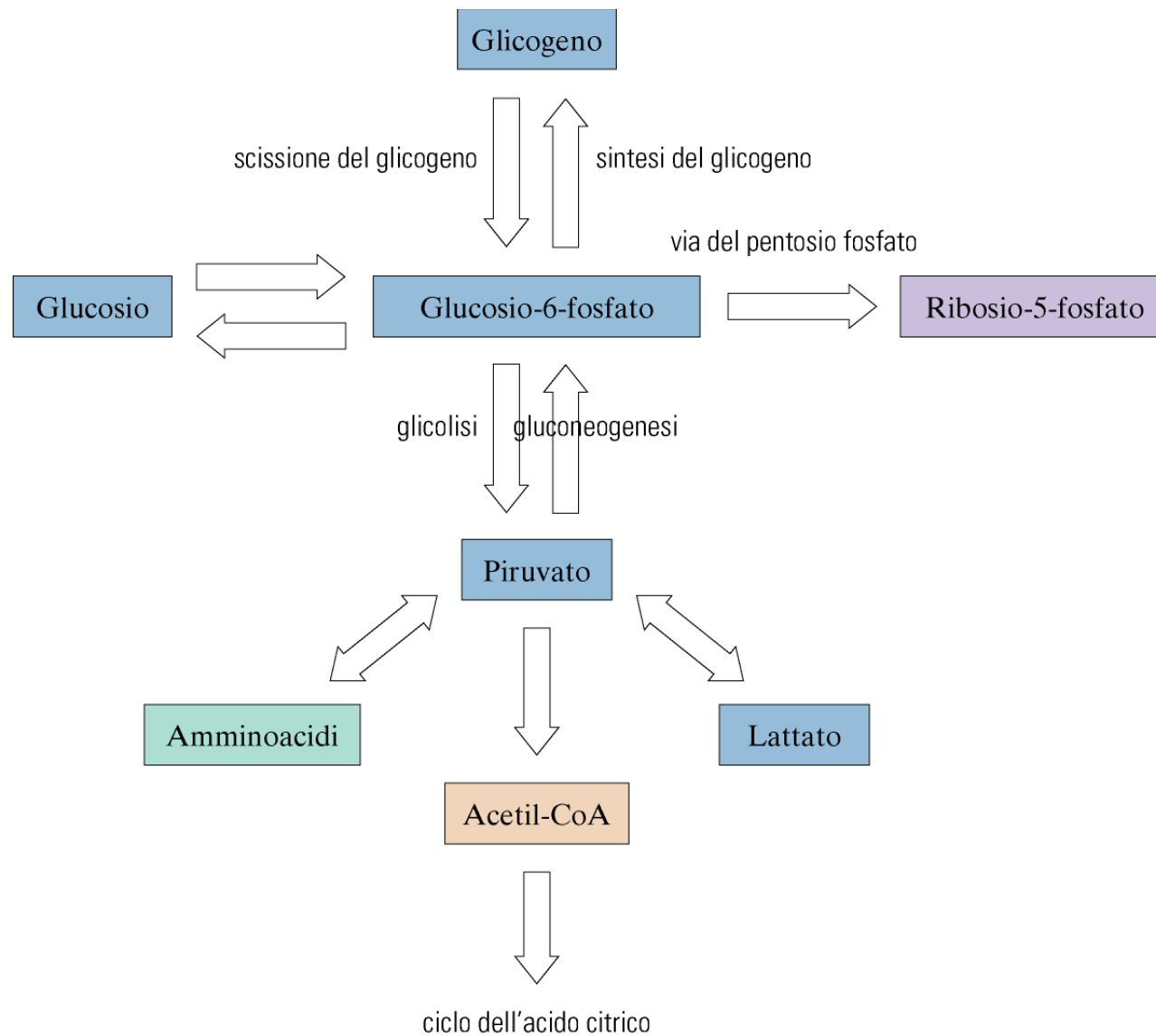


combatte lo stress ossidativo trasformando le ROS in specie molecolari innocue attraverso una reazione catalizzata dalla **glutathione perossidasi**

La forma ossidata del glutathione deve essere rigenerata dalla **glutathione reductasi NADPH dipendente**



METABOLISMO DEL GLICOGENO



Il metabolismo del glucosio

Il metabolismo del glicogeno negli animali

Nei vertebrati il glicogeno si trova principalmente nel fegato e nel muscolo scheletrico

La concentrazione di glicogeno è più elevata nel fegato (10% in peso) che nel muscolo (2%). Presente nel citoplasma sotto forma di granuli

Nel muscolo rappresenta una fonte di energia rapidamente utilizzabile: durante un'intensa attività muscolare può essere esaurito in meno di un'ora

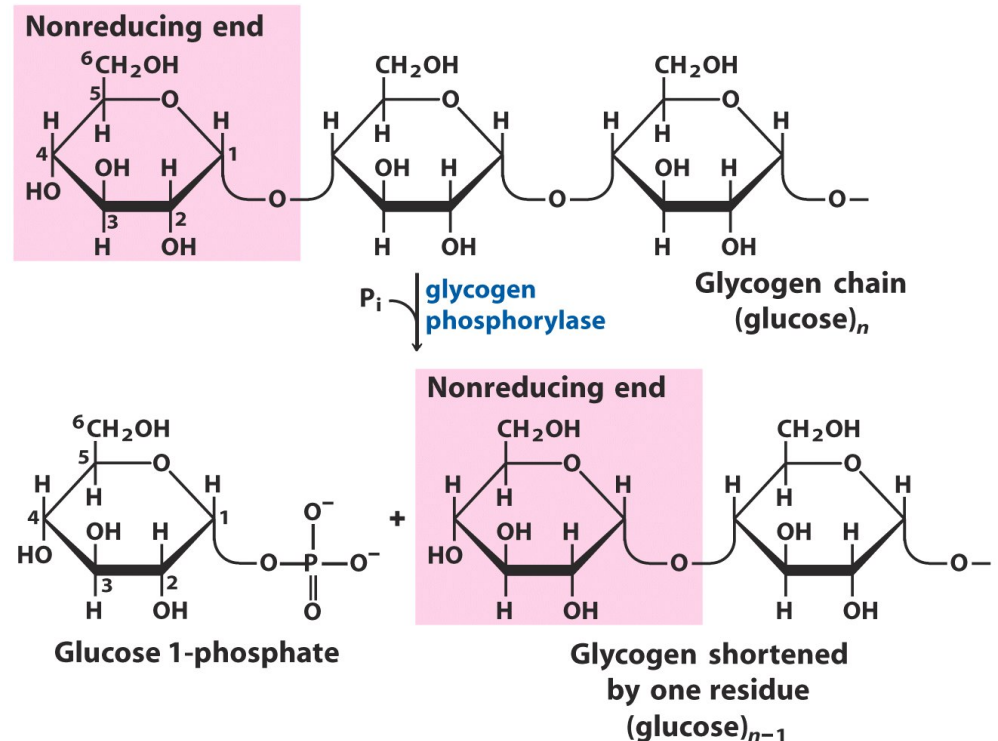
Nel fegato rappresenta una riserva di glucosio per gli altri tessuti quando non sia disponibile glucosio dalla dieta: può essere esaurito in un lasso di tempo che va dalle 12 alle 24 ore

Il metabolismo del glicogeno consiste nel rilascio e nell'immagazzinamento del glucosio, reciprocamente regolati

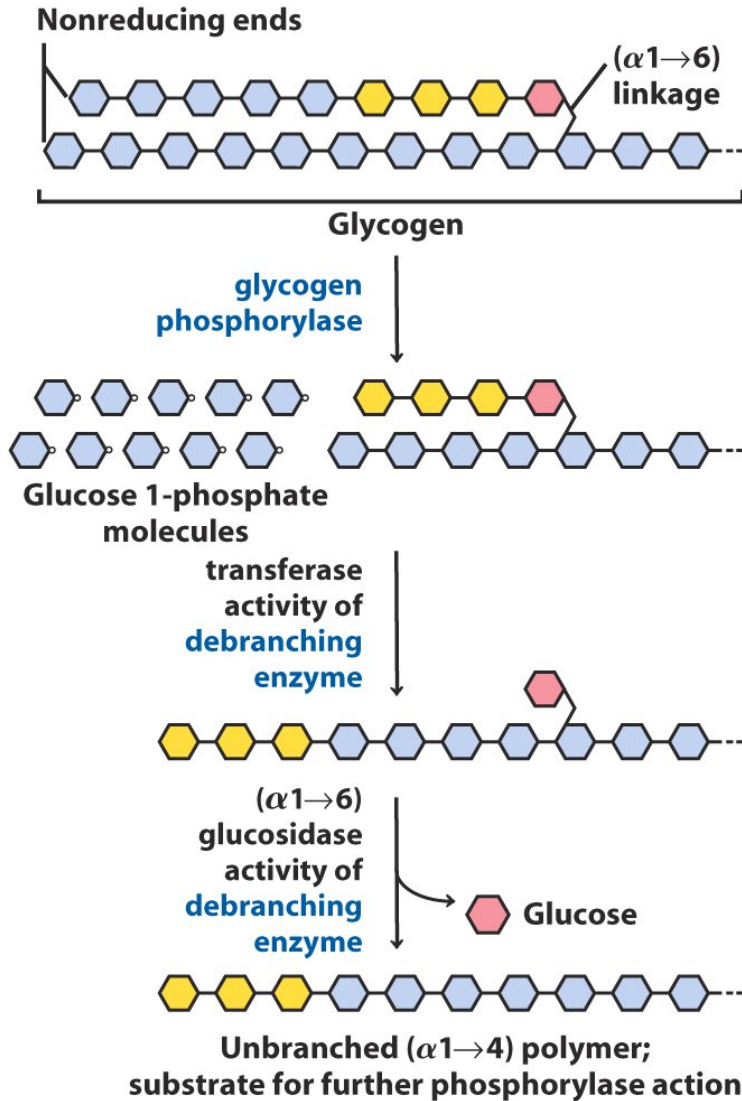
La degradazione e la sintesi di glicogeno sono processi biochimici relativamente semplici

La **degradazione** si svolge in tre tappe:

1. Rilascio del glucosio 1-fosfato ad opera della **glicogeno fosforilasi** (enzima regolatore)



2. Rimodellamento del glicogeno per permettere il suo ulteriore metabolismo



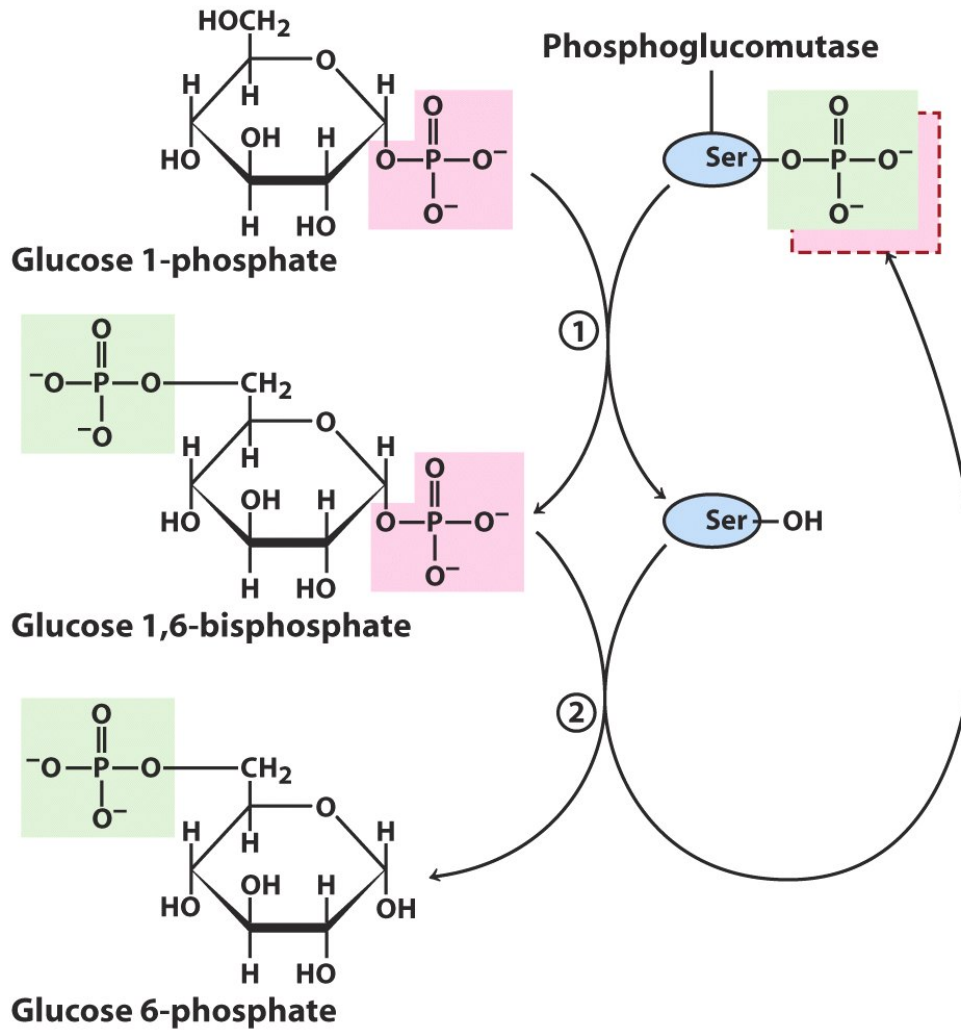
La glicogeno fosforilasi agisce ripetitivamente sulle estremità non riducenti delle ramificazioni del glicogeno, fino a che non si arriva ad una sequenza di quattro residui di glucosio prima di una ramificazione

A questo punto subentra un **enzima deramificante**:

oligo($\alpha 1 - 6$)($\alpha 1 - 4$)glucanotransferasi

che rimuove le ramificazioni attraverso due reazioni consecutive

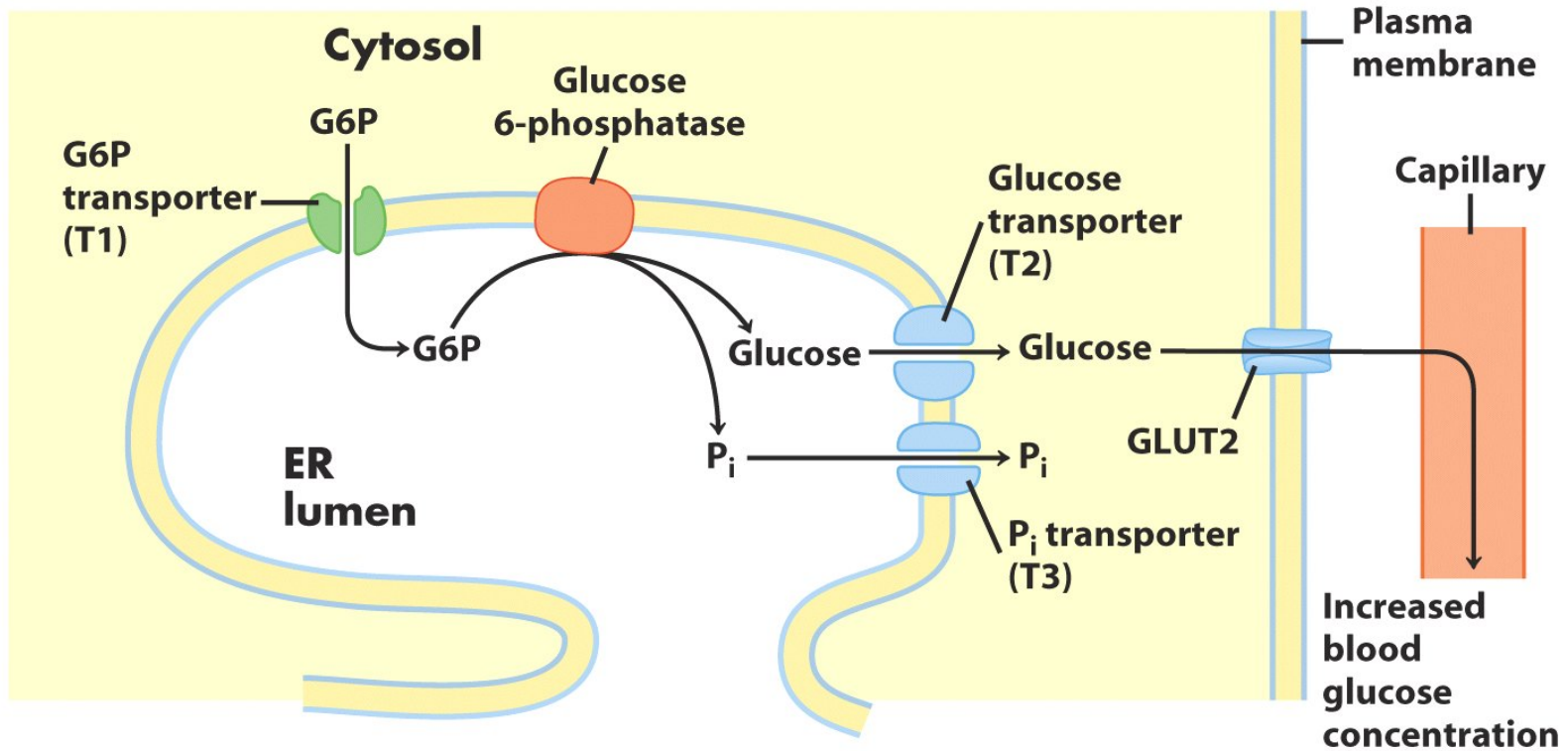
3. Conversione del glucosio 1-fosfato in glucosio 6-fosfato, che verrà ulteriormente metabolizzato



Il glucosio 6-fosfato derivato dalla demolizione del glicogeno può seguire tre vie metaboliche:

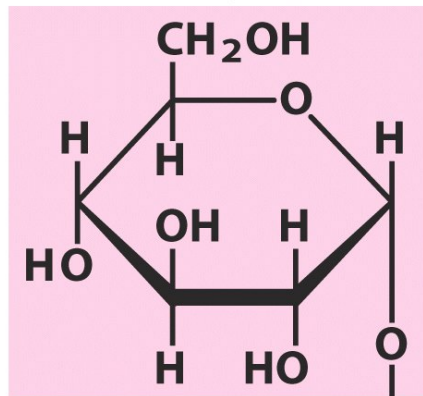
- 1. può fungere da substrato iniziale della glicolisi**
- 2. può essere convertito in glucosio libero per essere rilasciato nel torrente circolatorio**
- 3. può entrare nella via del pentosio fosfato fornendo NADPH e derivati del ribosio**

L'idrolisi del glucosio 6-fosfato a glucosio avviene a livello epatico quando il livello ematico di glucosio tende a scendere (es. nell'intervallo tra i pasti)

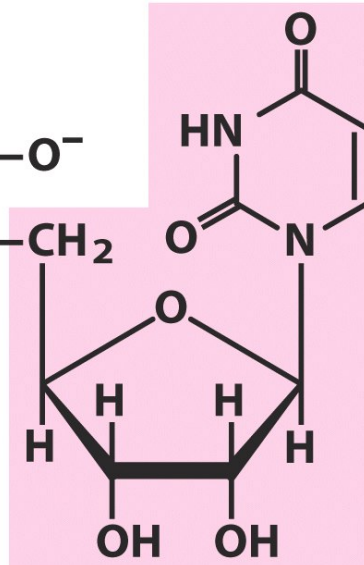


La sintesi di glicogeno richiede l'intervento di una forma attivata di glucosio, UDP-glucosio

D-Glucosyl group

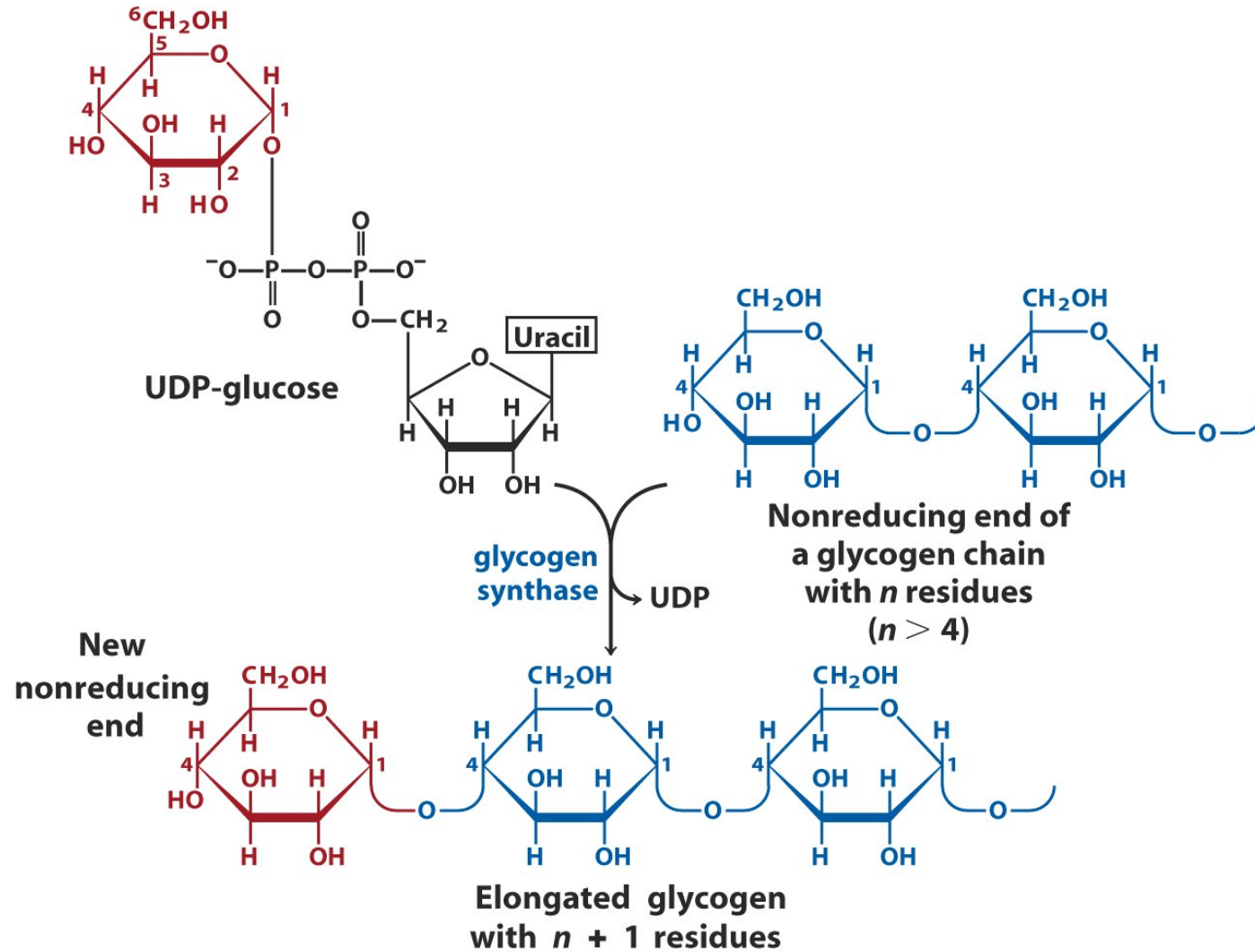


Uridine

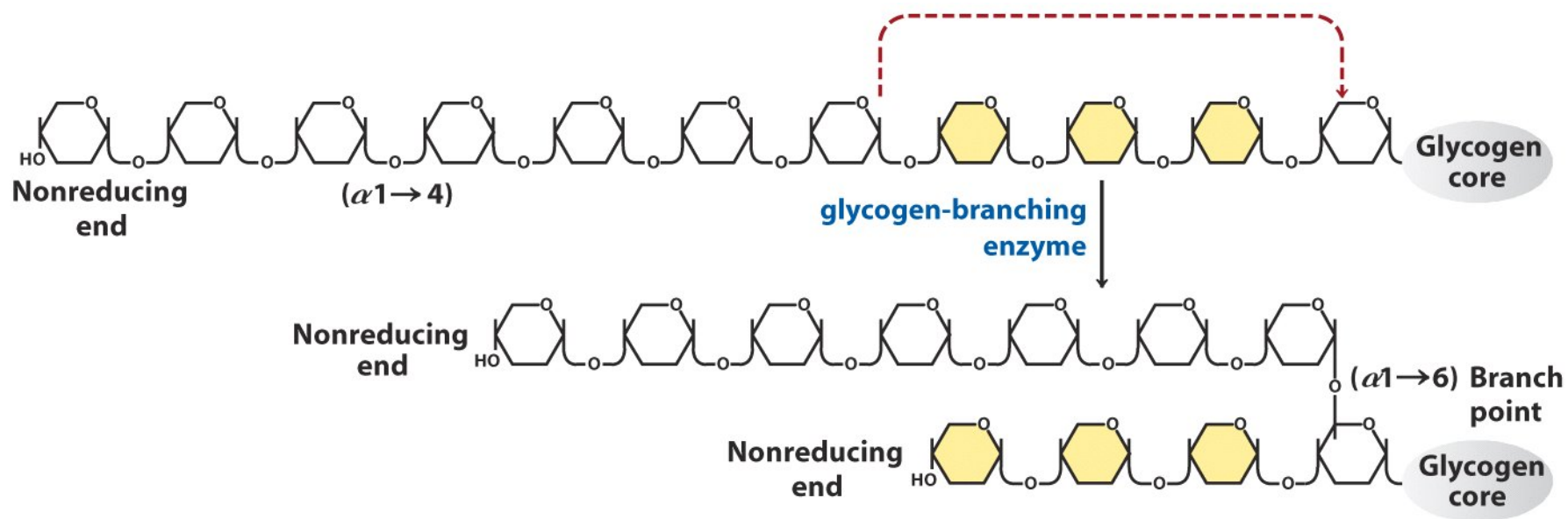


UDP-glucose
(a sugar nucleotide)

UDP-glucosio viene legato all'estremità non riducente della catena dalla **glicogeno sintasi** (enzima regolatore)

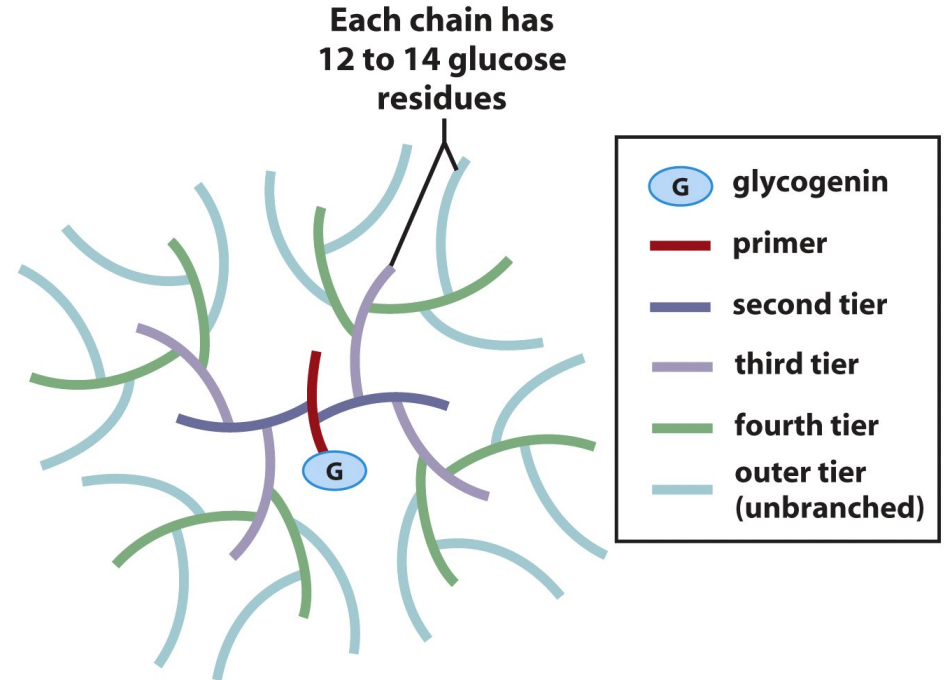
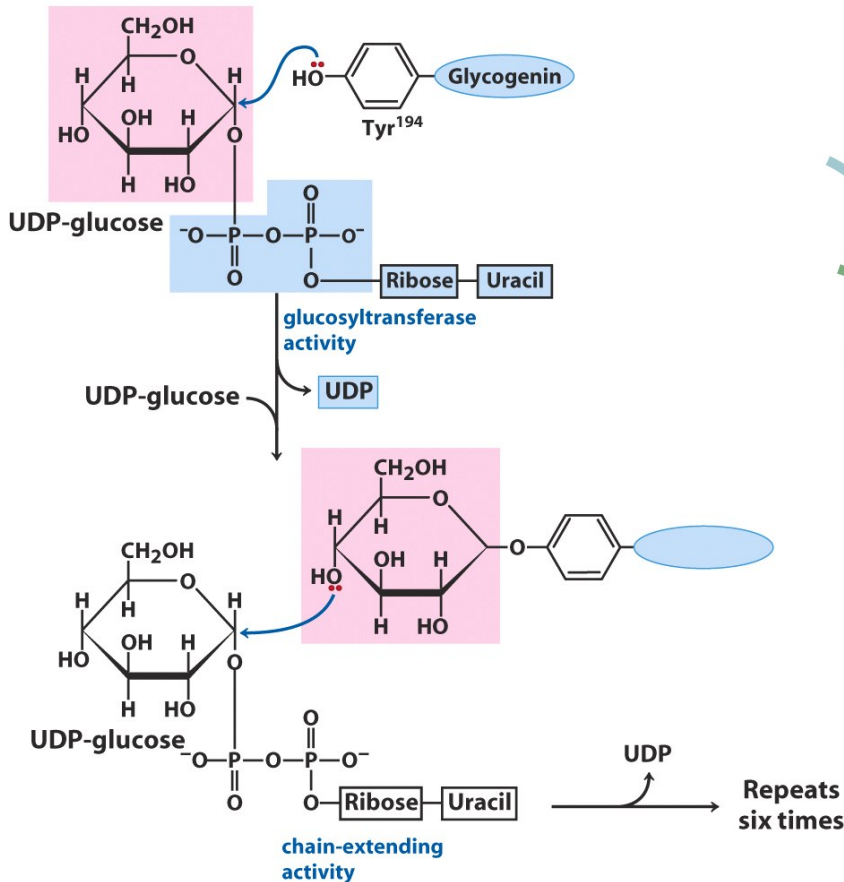


Le ramificazioni sono generate dalla **glicosil-(4-6)-transferasi**



La glicogeno sintasi ha bisogno di un innesco per poter legare UDP-glucosio

La prima tappa della sintesi di una nuova molecola di glicogeno è il trasferimento di un residuo di glucosio da UDP-glucosio alla GLICOGENINA che funziona in tal modo da primer



La glicogenina rimane inglobata nelle catene, legata covalentemente all'estremità riducente delle molecole di glicogeno