

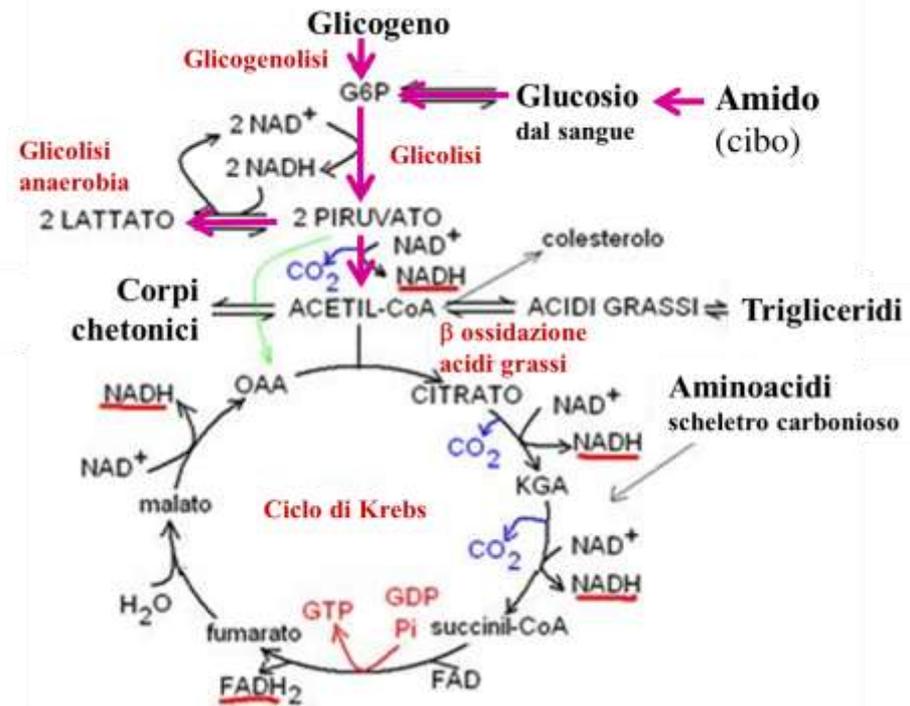
David L. Nelson Michael M. Cox

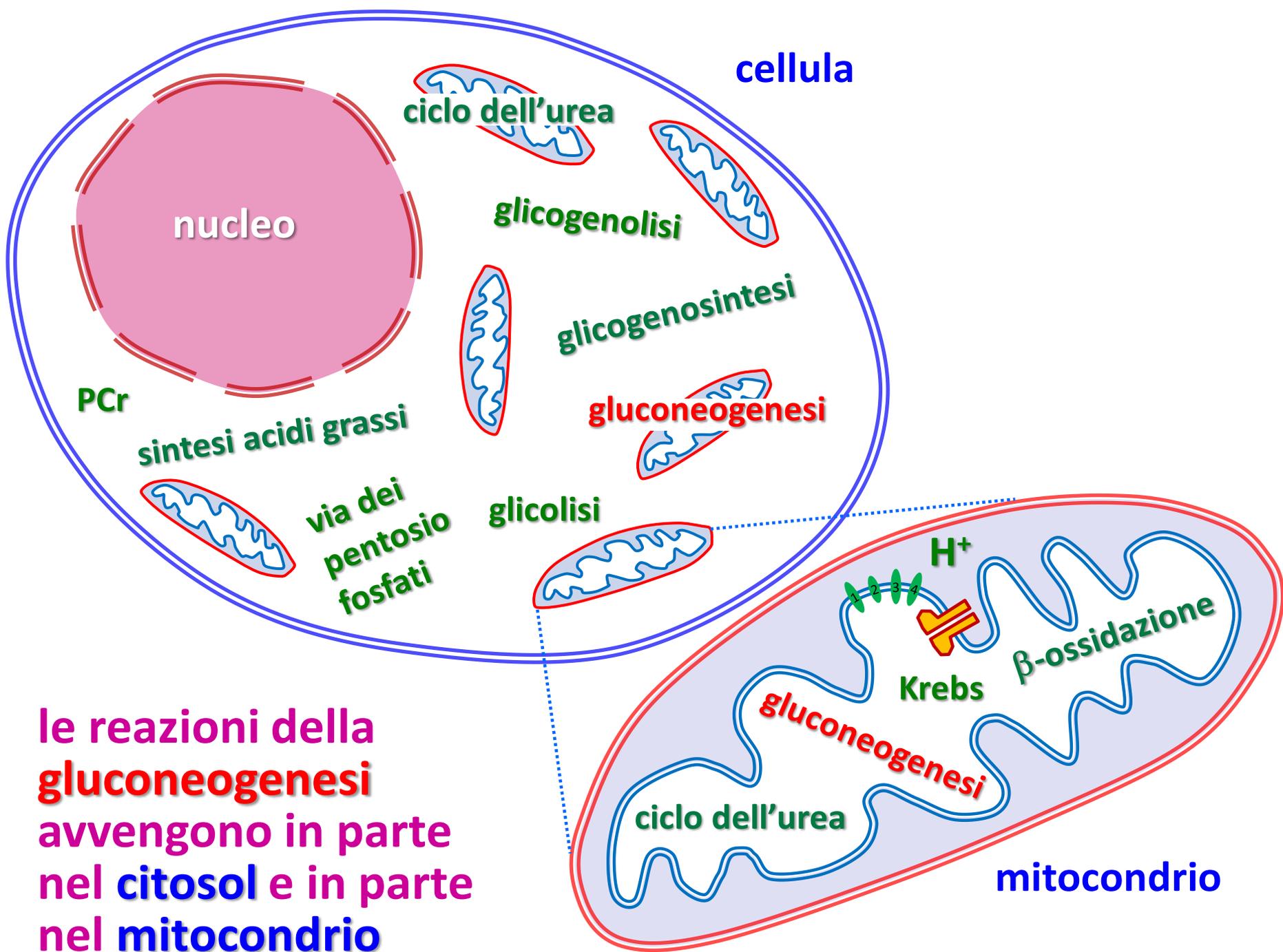
Introduzione alla biochimica di Lehninger

Sesta edizione italiana a cura di Edon Melloni

BIOCHIMICA ZANICHELLI

Gluconeogenesi





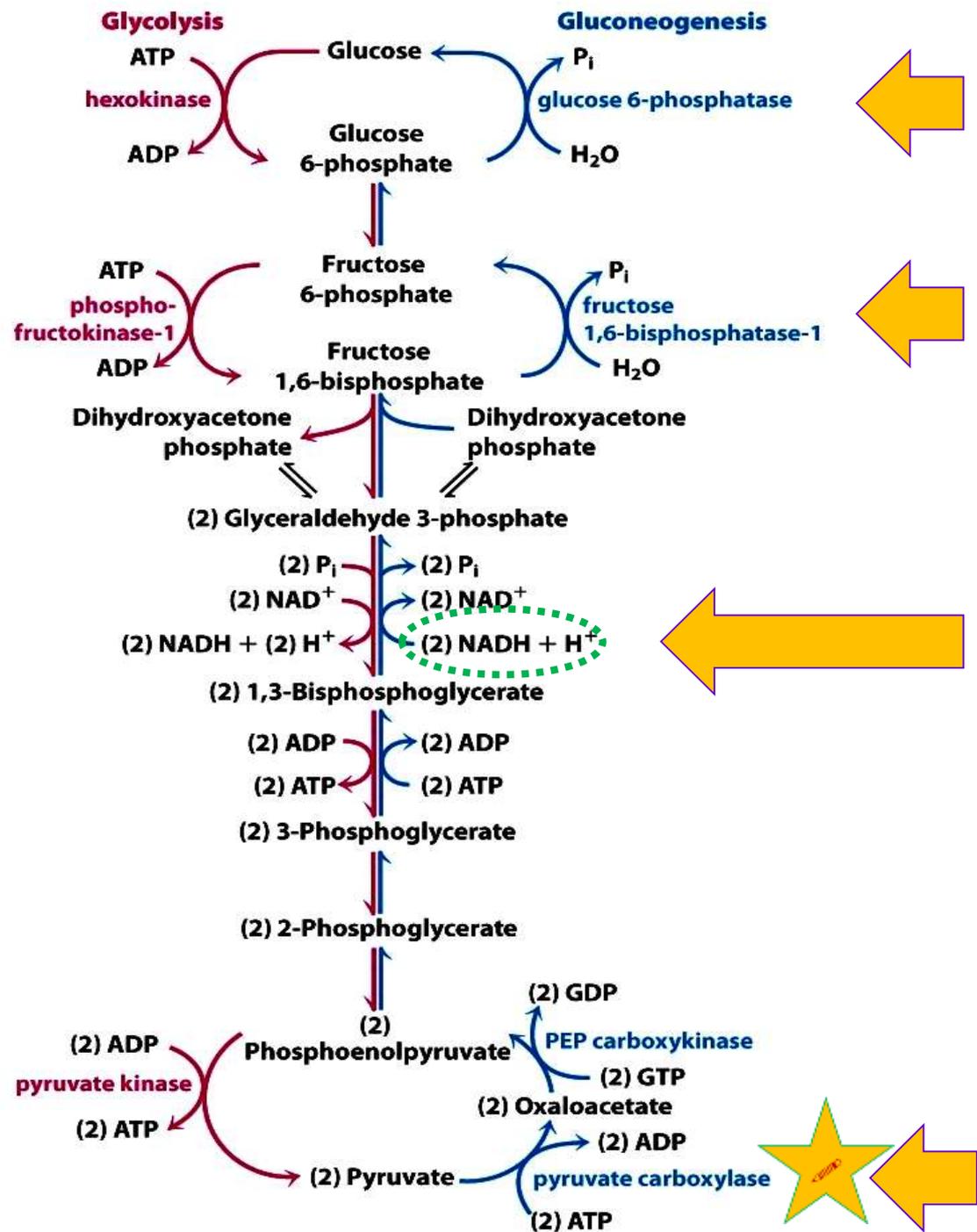
Gluconeogenesi

è la sintesi del glucosio da precursori non saccaridici

Avviene principalmente nel **fegato**, ma in piccola parte anche nella **corteccia renale** e nell'**intestino tenue**.

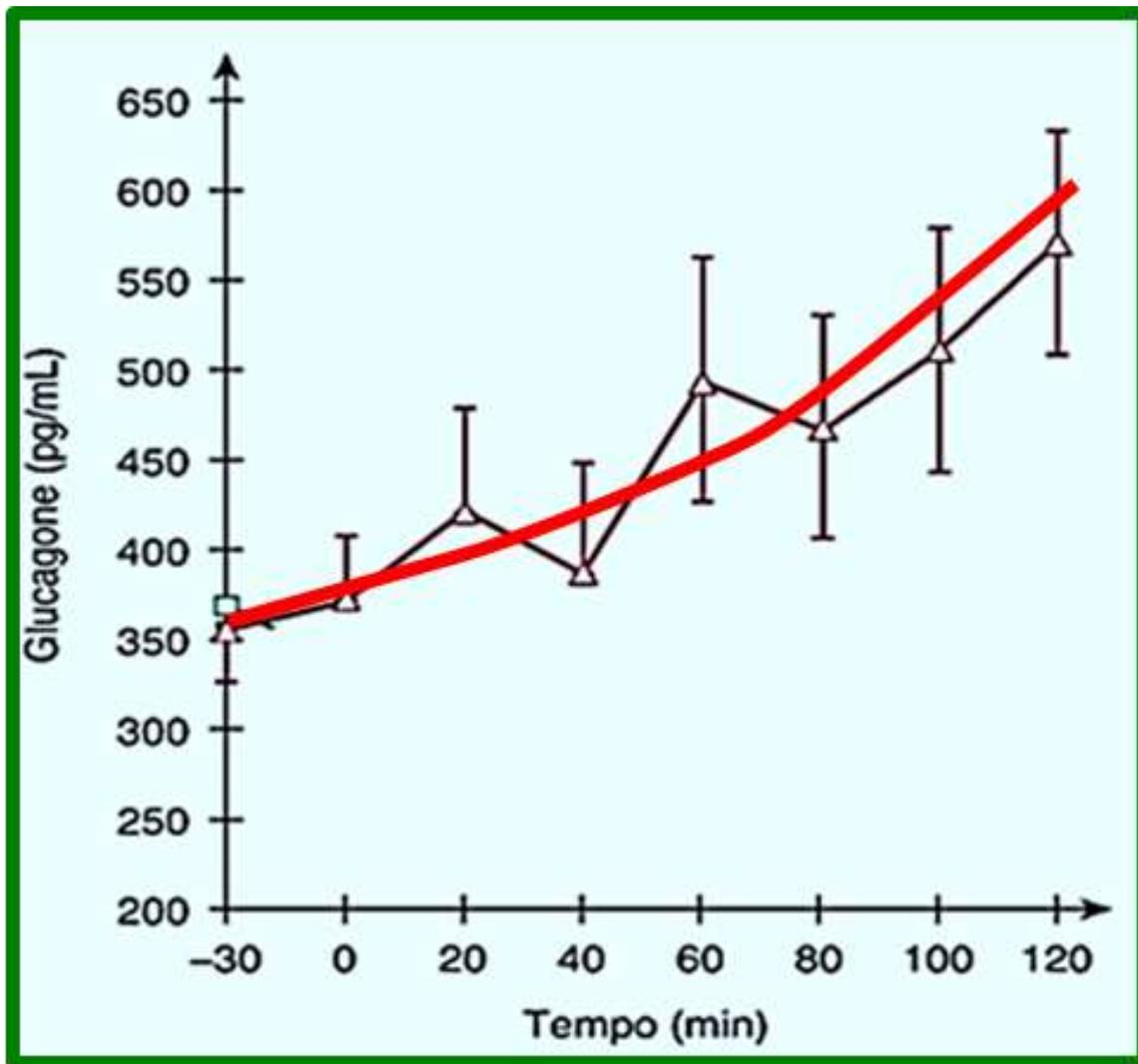
La **Gluconeogenesi** è un processo indispensabile per tutti i tessuti che utilizzano il glucosio come unica (o la principale) fonte energetica (cervello, eritrociti, testicoli, rene, tessuti embrionali).

La **Glicolisi** e la **Gluconeogenesi** sono vie metaboliche **molto simili ma non identiche**, percorse in direzioni opposte: **7 reazioni sono comuni (reversibili)**, mentre le **3 reazioni specifiche (irreversibili)**.



Gluconeogenesi

Si attiva quando le scorte di glicogeno epatico finiscono e nel sangue il livello di glicemia inizia a calare, come avviene durante un periodo di digiuno prolungato o uno sforzo muscolare intenso e duraturo.



Biochimica metabolica dello sport e dell'esercizio fisico: D. MacLaren, J. Morton

© *edi.ermes*

Copia data in licenza a Prof. Carlo Mischiati

muscolo

1

~~glicogeno~~ → G1P

↓
G6P

↓
Glicolisi

↓
ATP

glucosio

in esercizio

2

fegato

~~glicogeno~~

↓
G1P

↓
G6P

↓
glucosio

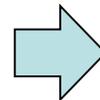
↓
sangue

Fase 1: il muscolo consuma il suo glicogeno

Fase 2: il fegato tampona la glicemia consumando il suo glicogeno

→ quando anch'esso finisce ...

Ipoglicemia

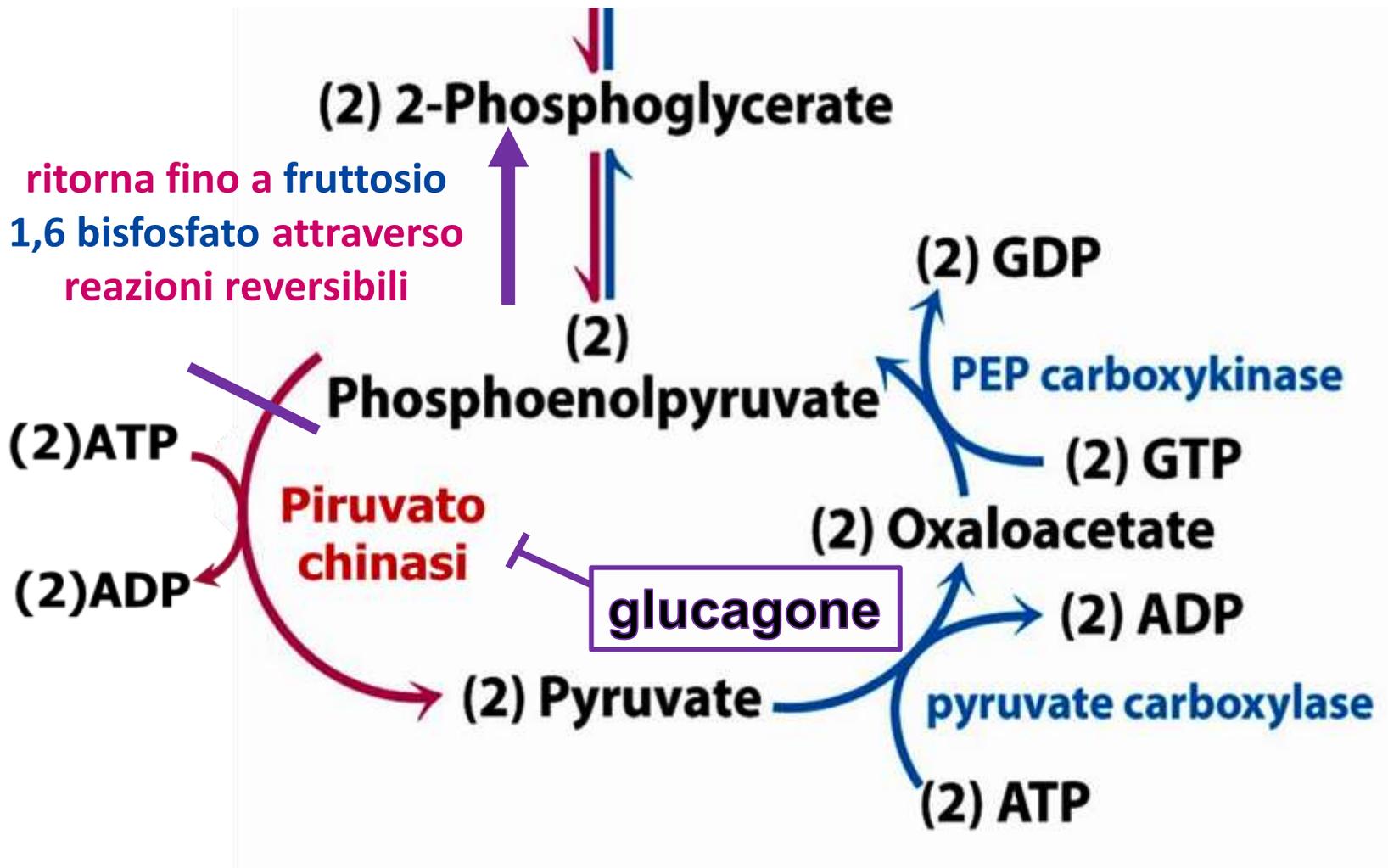


Glucagone

3

Il glucagone blocca la GLICOLISI nel fegato

1° Controllo → Piruvato chinasi (PK)



Il glucagone blocca la GLICOLISI nel fegato

1° Controllo → Piruvato chinasi (PK)

Piruvato chinasi **attiva**
(senza fosforilazione)



glucagone



PKA attiva

fosforilazione

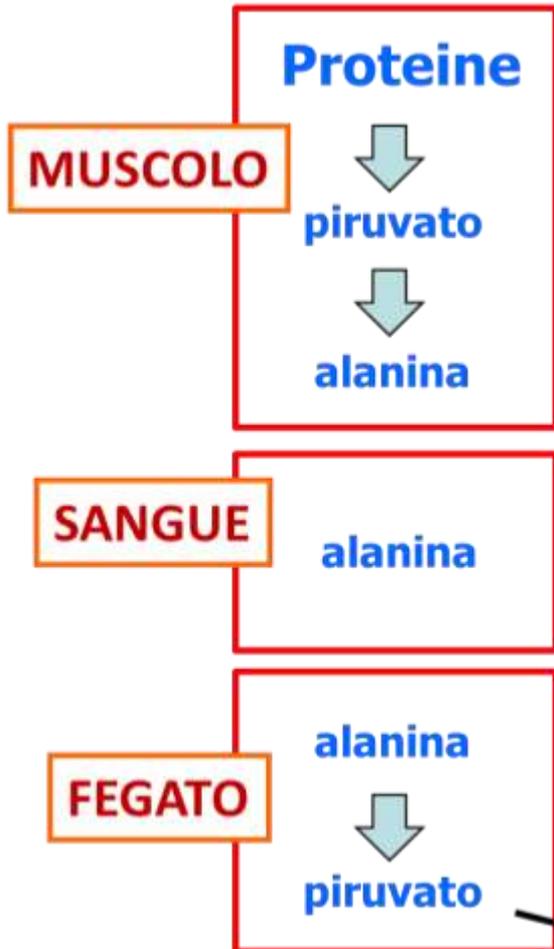


inattiva

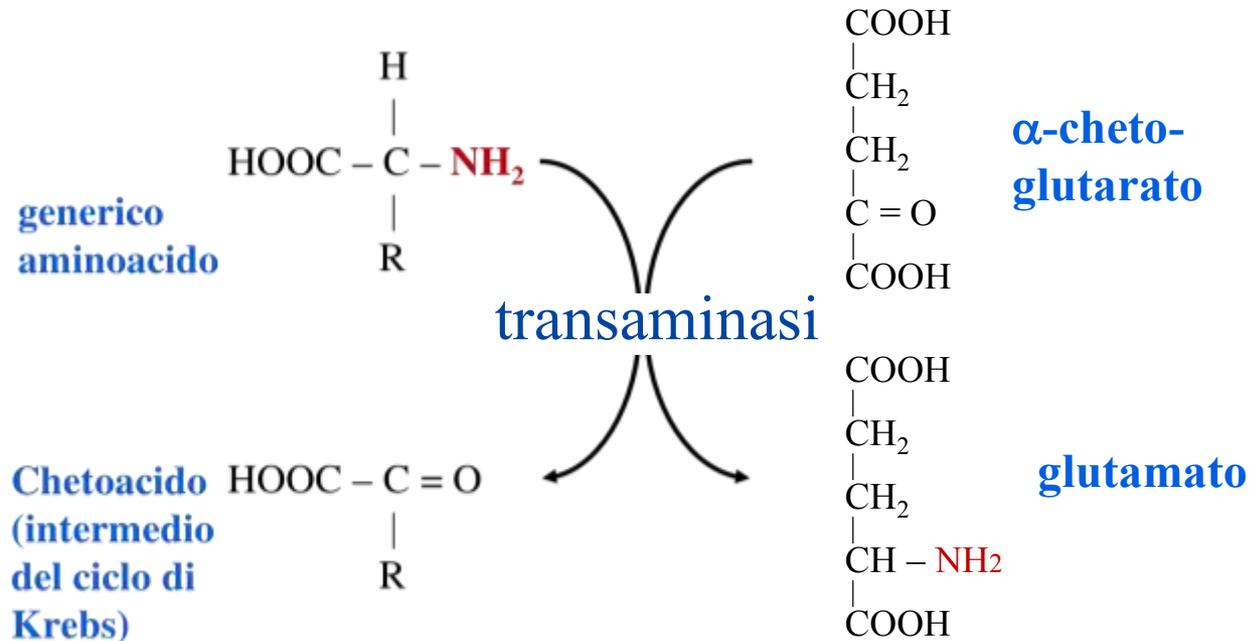
L'**alanina** proveniente dai
muscoli in **esercizio aerobico**
alimenta la gluconeogenesi
epatica

esercizio fisico prolungato (nel muscolo)...

→ calo glicemico → il glucagone attiva il catabolismo delle proteine muscolari:

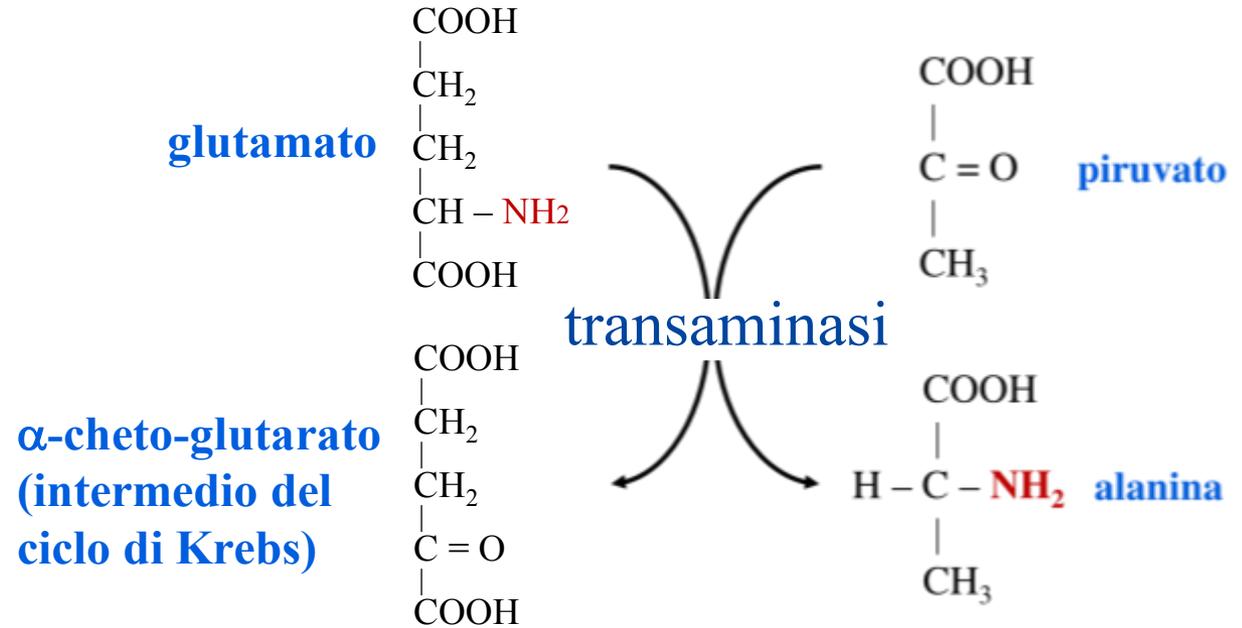
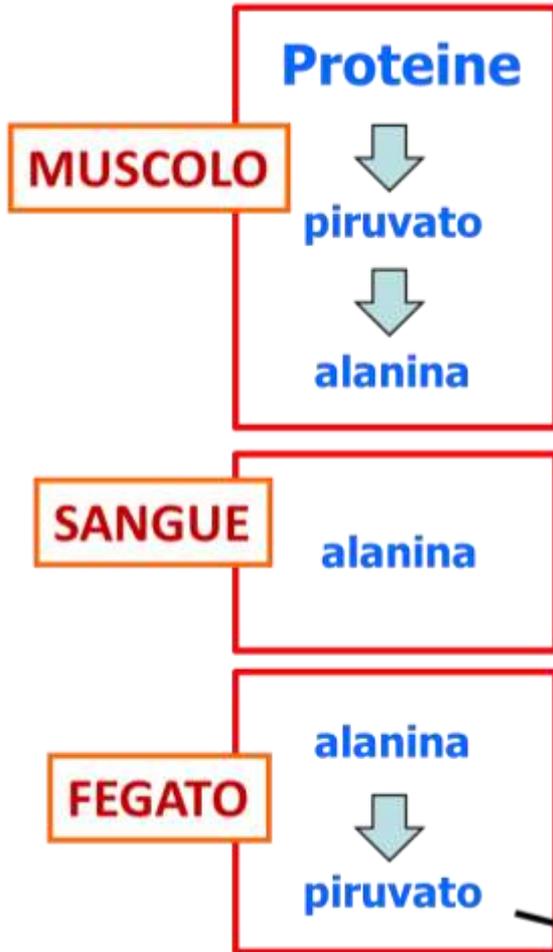


(1) lo **scheletro carbonioso dell'AA** viene utilizzato come fonte energetica per alimentare il ciclo di Krebs (nel muscolo) e il **gruppo aminico di ogni AA** viene inizialmente trasferito sull' α -cheto-glutarato → **glutamato**



esercizio fisico prolungato (nel muscolo)...

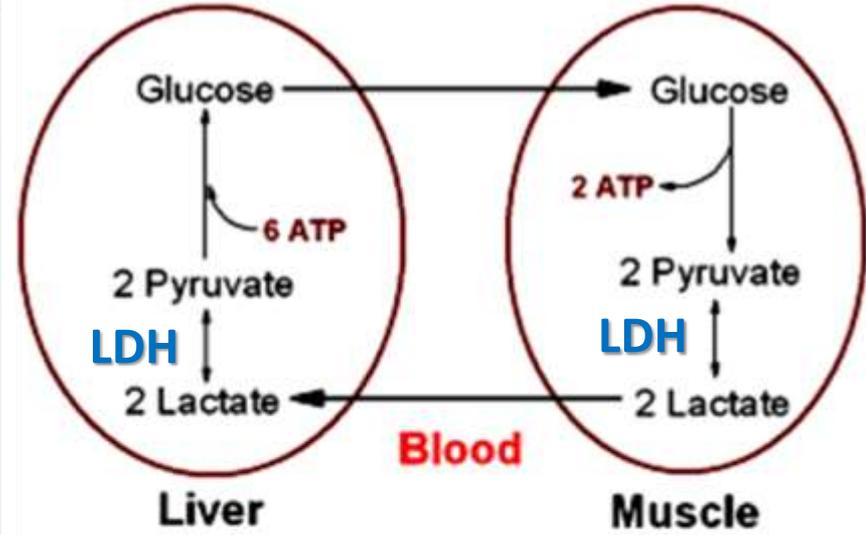
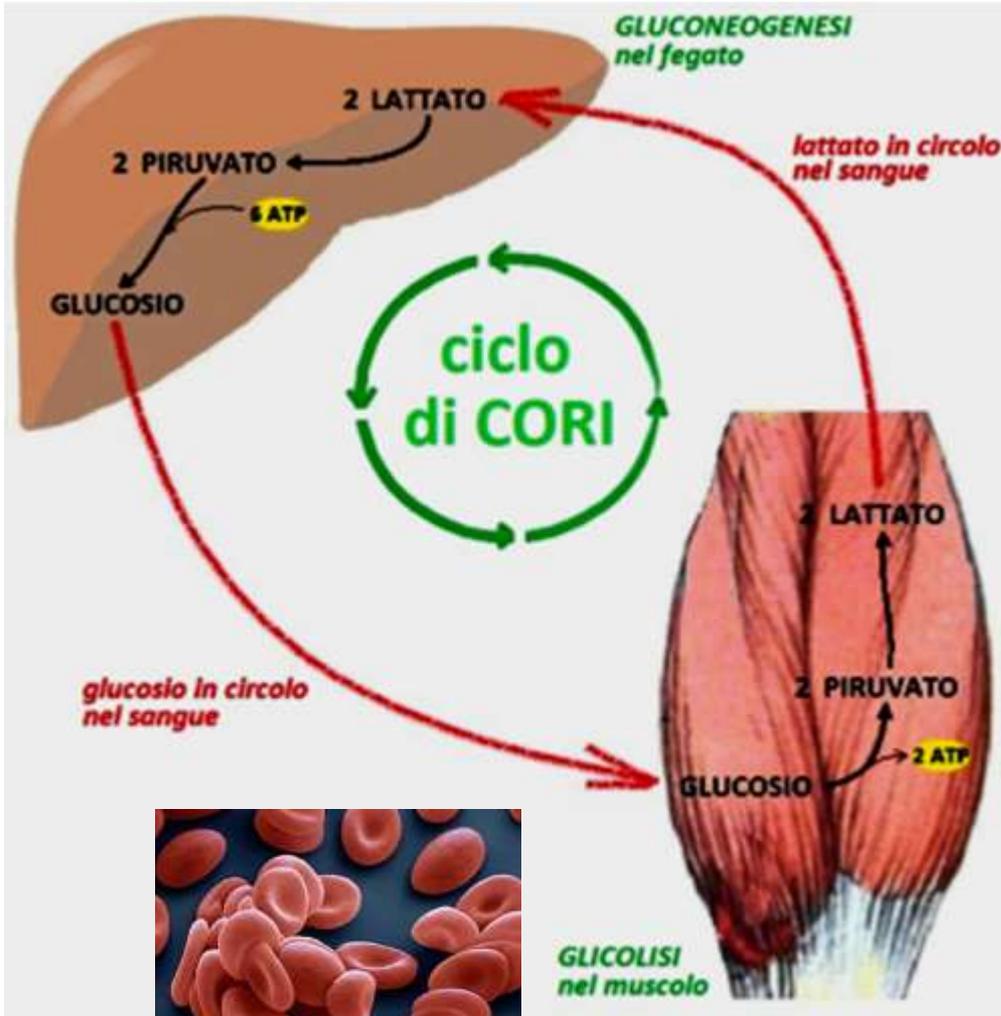
(2) il gruppo aminico raccolto sul glutamato viene trasferito al piruvato muscolare → **alanina**



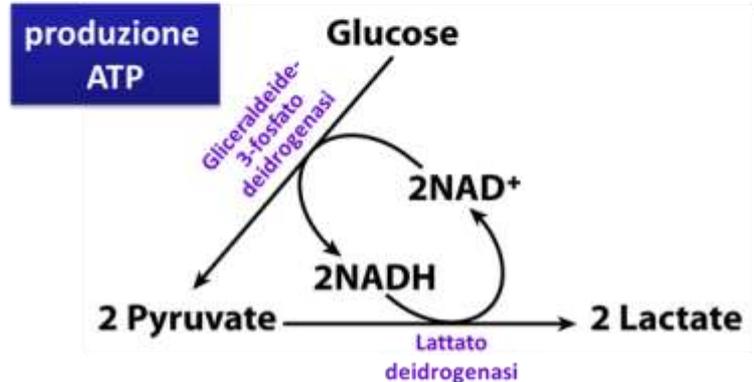
... il piruvato viene utilizzato nel fegato per produrre glucosio che viene riversato nel sangue ed **innalza la glicemia**.

Il **lattato** proveniente dai
muscoli in **esercizio**
anaerobico alimenta la
gluconeogenesi epatica

Il **lattato** prodotto dal metabolismo **ANAEROBICO** esce dai muscoli ed arriva nel sangue attraverso il quale viene convogliato al fegato che lo riconverte a **glucosio** (gluconeogenesi) ...



IPOSSIA



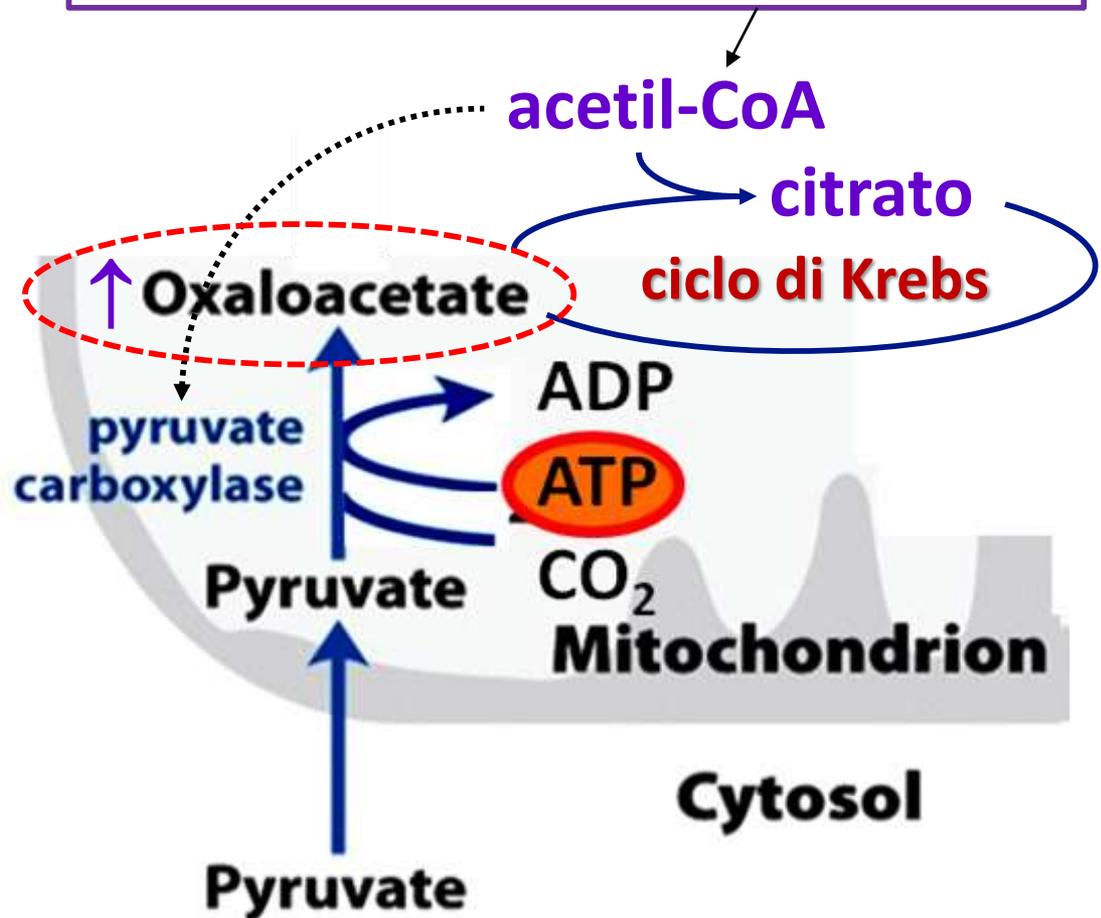
... o nel globulo rosso

La **piruvato carbossilasi** (nel mitocondrio)  trasforma il **piruvato** in **ossalacetato**.

È il primo **regolatore della gluconeogenesi**.

Glucagone → **aumento di acetil-CoA**, funge da regolatore allosterico che **attiva** la **piruvato carbossilasi**.

Glucagone: attiva la beta-ossidazione dei lipidi (fonte energetica alternativa al glucosio → corpi chetonici)



NB: nel fegato il consumo di **ATP** è basso e il ciclo di Krebs funziona a basso regime → non consuma l'Ac-CoA che quindi si accumula

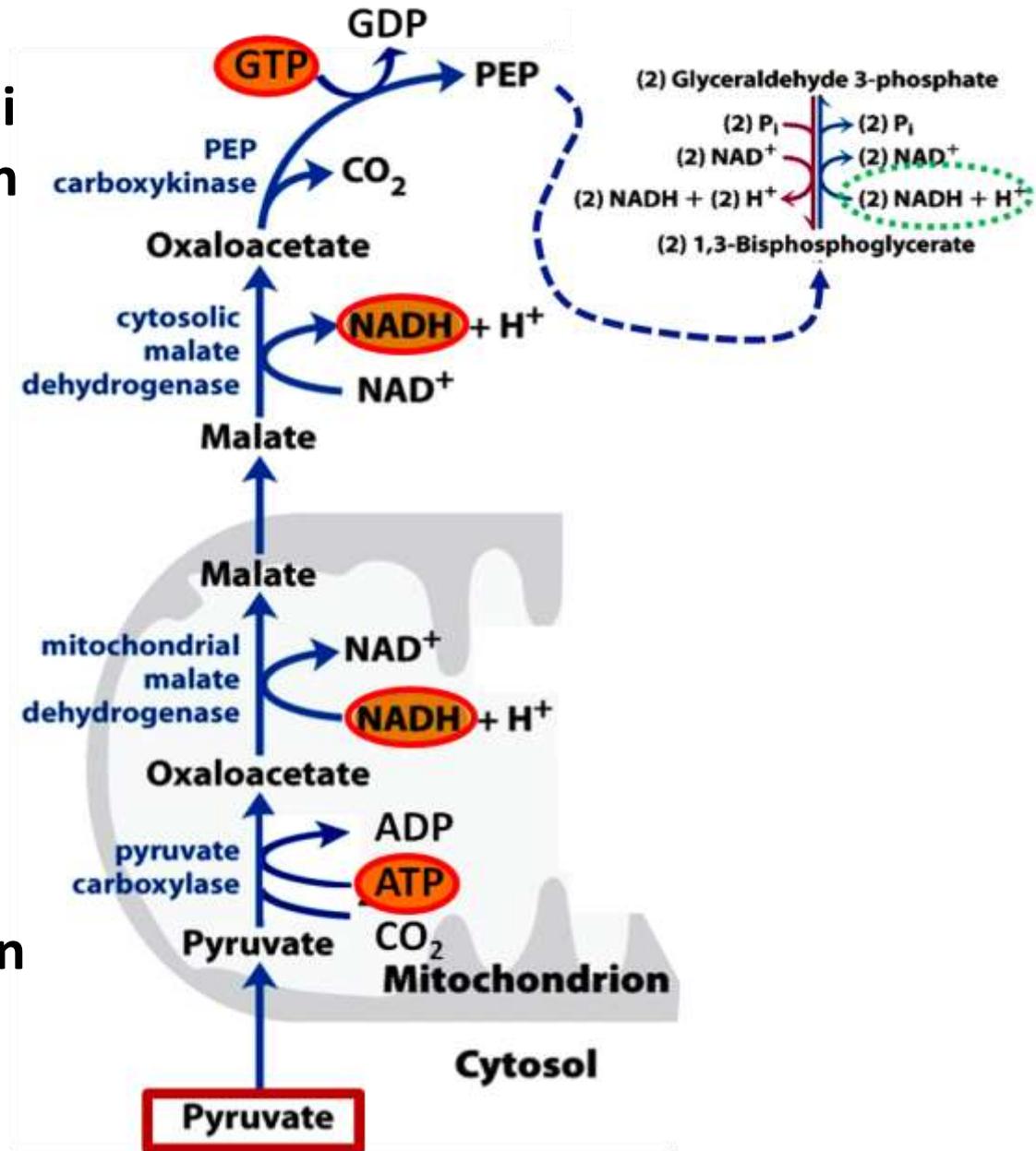
l'ossalacetato che si accumula non può uscire dai mitocondri poichè manca un suo trasportatore mitocondriale

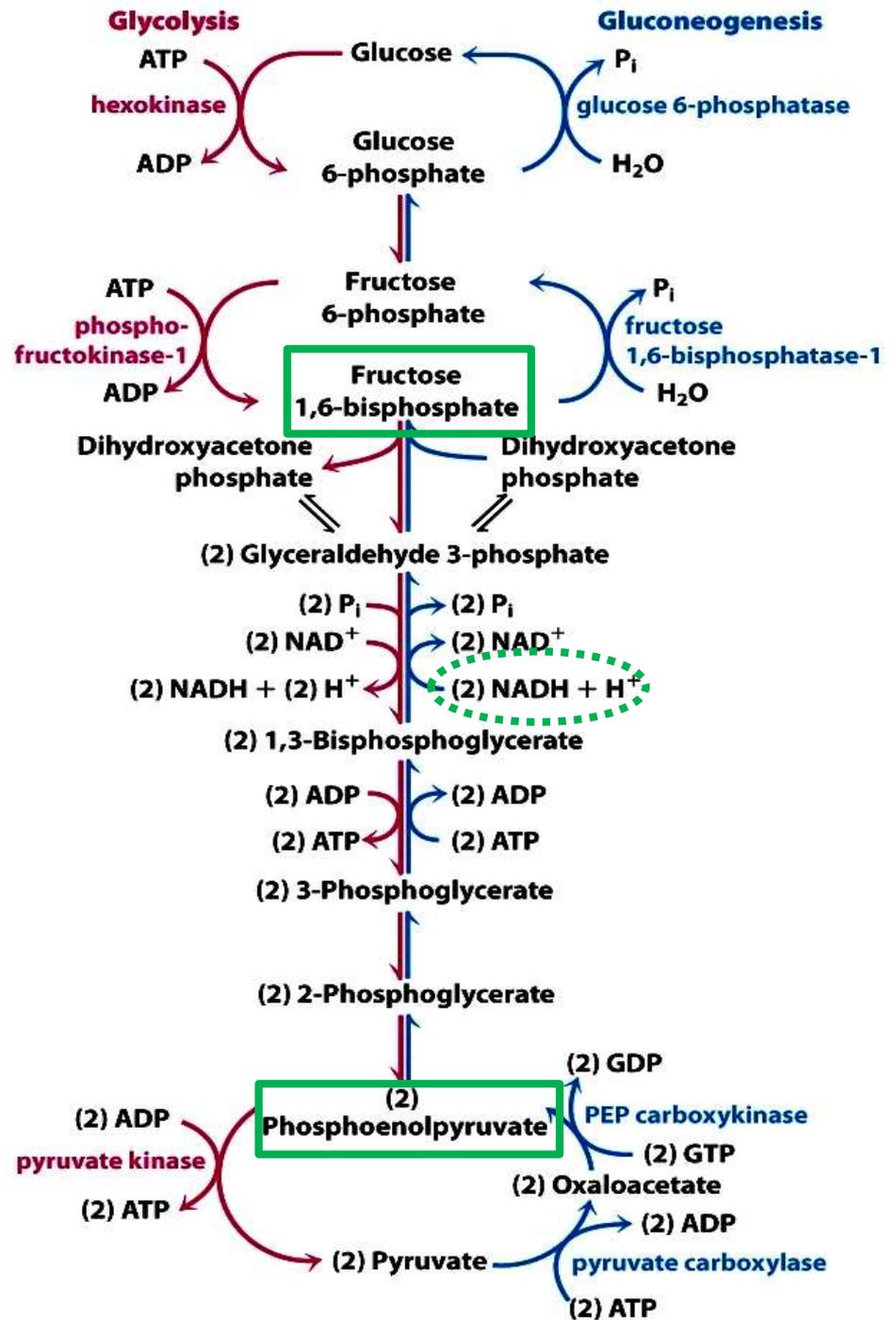
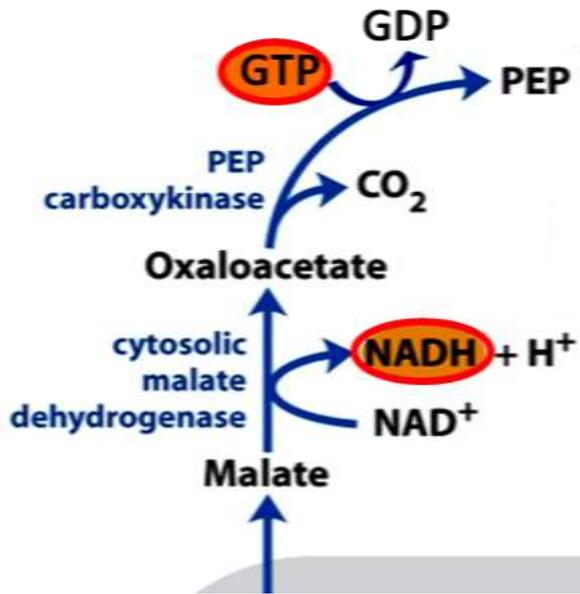


viene consumato un NADH mitocondriale per convertirlo in **malato**, che può uscire dal mitocondrio



Nel citoplasma avviene la trasformazione del **malato** in **ossalacetato**, che produce NADH citosolico.



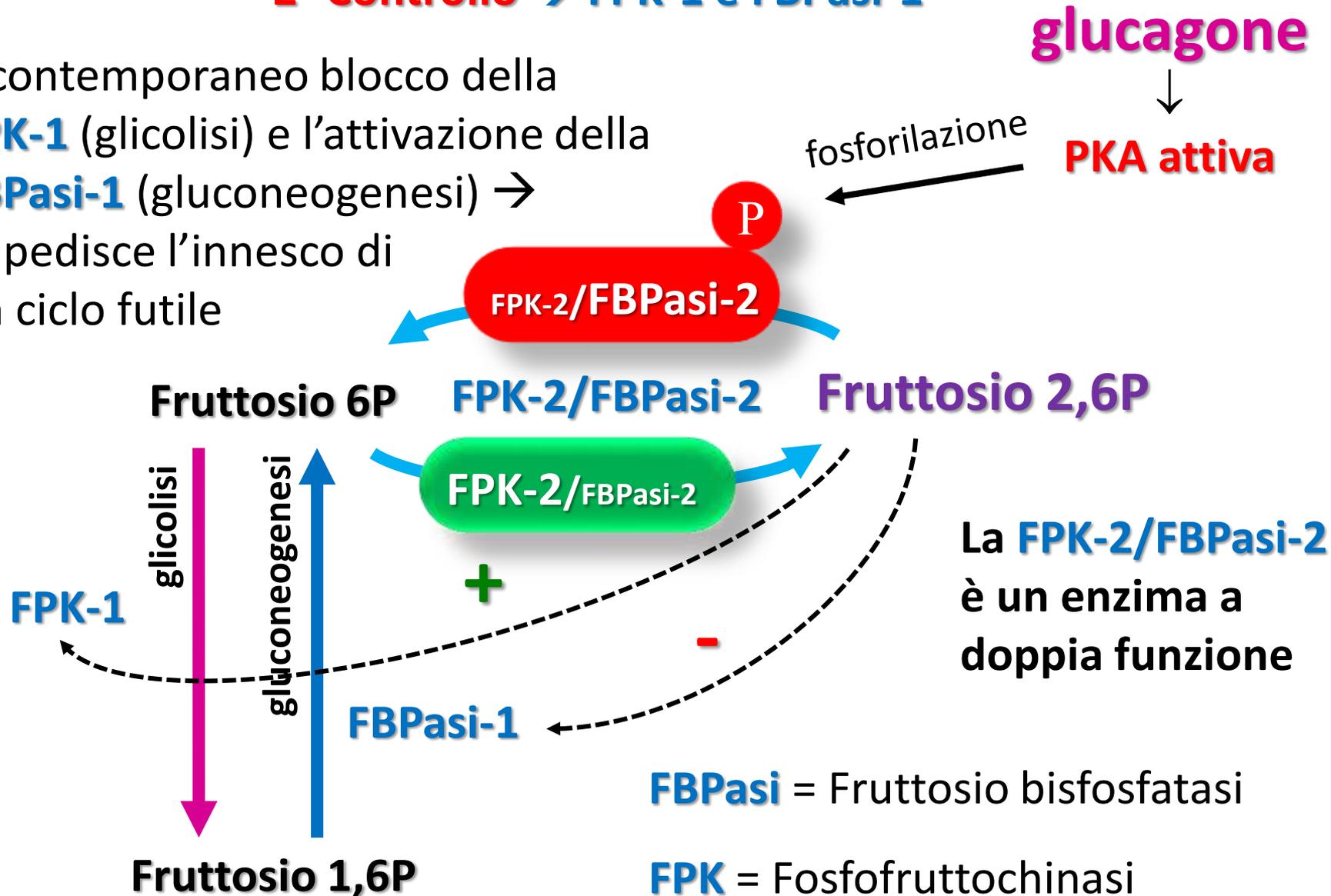


Da PEP a fruttosio 1,6P sono **TUTTE reazioni reversibili** (catalizzate dagli stessi enzimi in una e nell'altra via → la direzione in cui lavorano è data dalla concentrazione dei substrati/prodotti)

Il glucagone blocca la GLICOLISI nel fegato

2° Controllo → FPK-1 e FBPasi-1

Il contemporaneo blocco della **FPK-1** (glicolisi) e l'attivazione della **FBPasi-1** (gluconeogenesi) → impedisce l'innescio di un ciclo futile

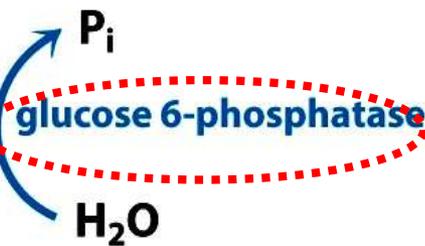
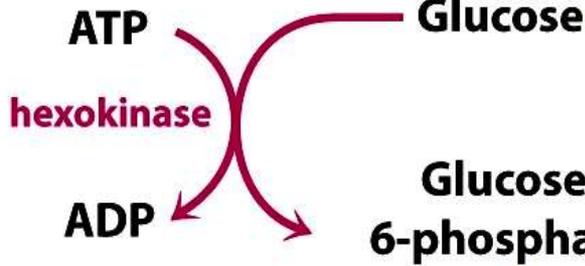


sangue

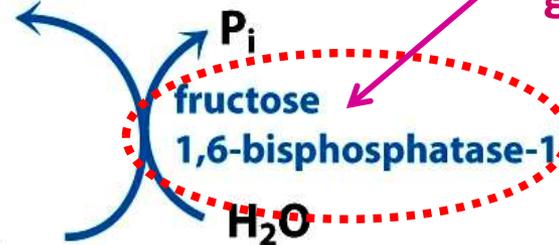
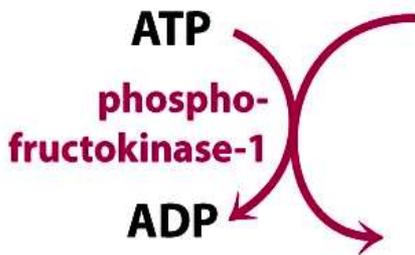
Trasportatore del glucosio

Glycolysis

Gluconeogenesis

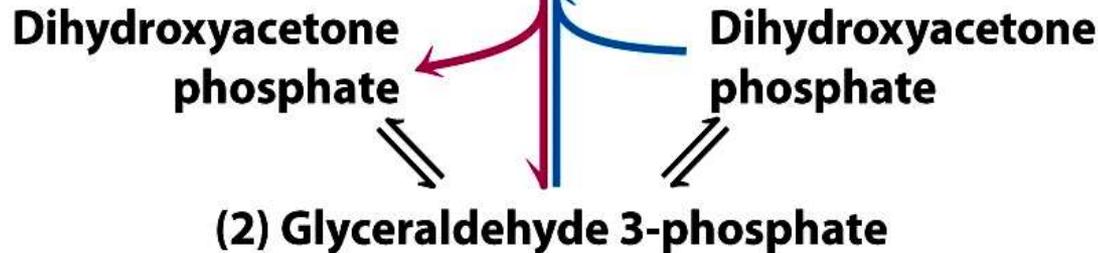


si trova
solamente nel
fegato



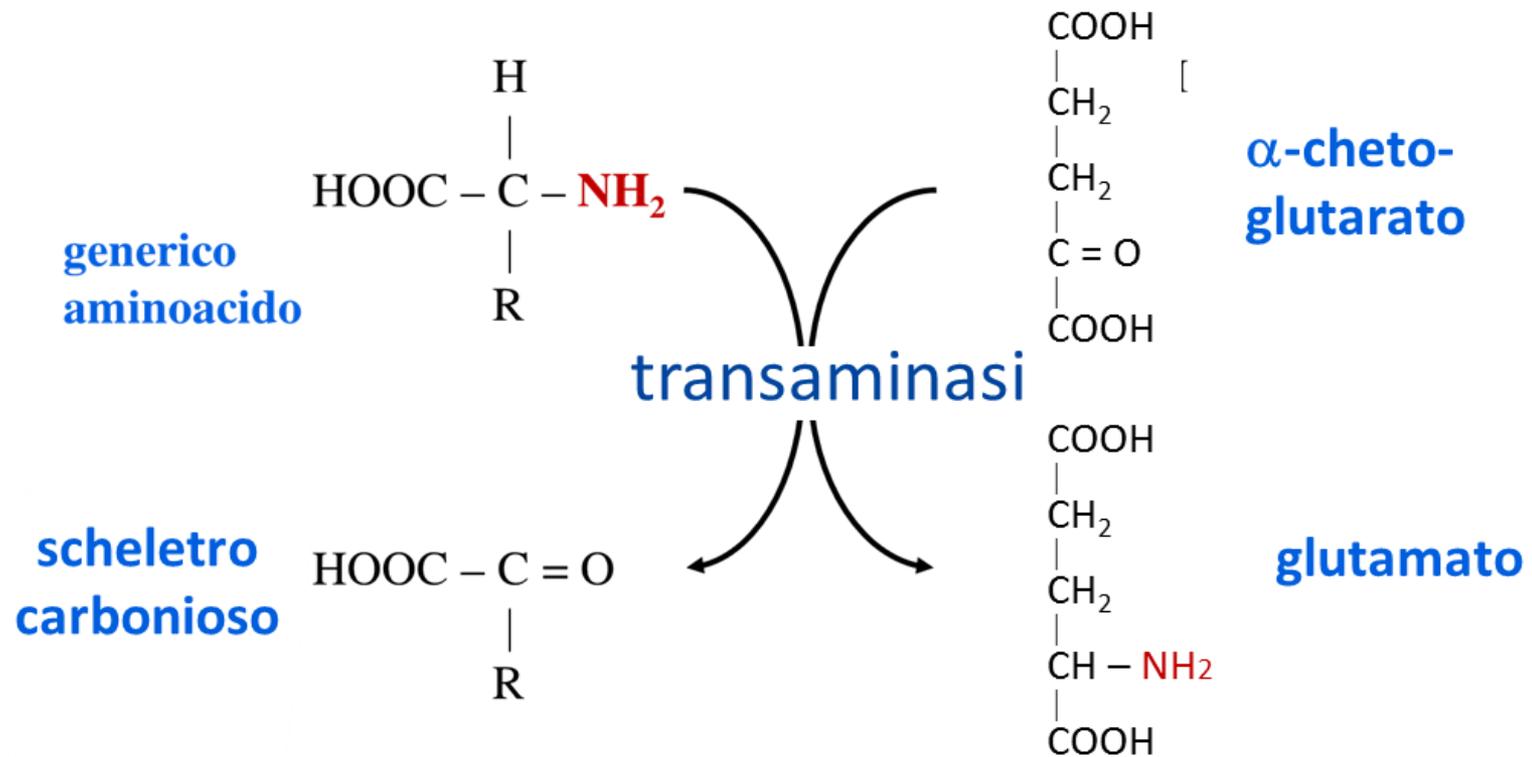
si trova nei tessuti
gluconeogenici

fegato
corteccia renale
intestino tenue

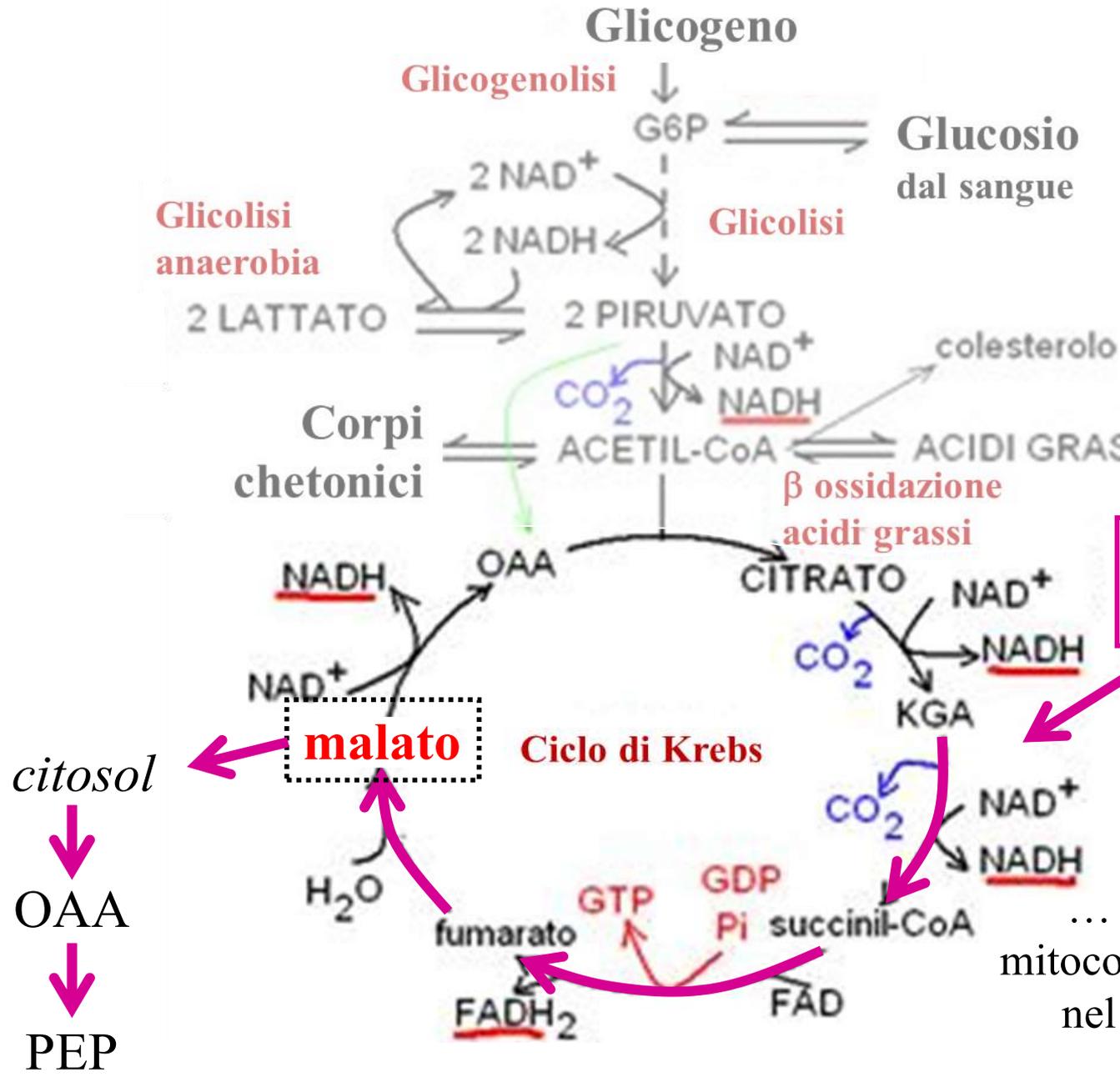


Anche gli **scheletri carboniosi degli aminoacidi** provenienti dalle proteine del **fegato** alimentano la gluconeogenesi epatica

lo scheletro carbonioso degli AA alimenta la gluconeogenesi epatica e il **gruppo aminico di ogni AA** viene trasferito sull' α -cheto-glutarato \rightarrow **glutamato** \rightarrow **ciclo dell'Urea (a Km zero)**



Lo scheletro carbonioso degli aminoacidi alimenta la gluconeogenesi



Aminoacidi
Scheletro carbonioso

... se aggiungo intermedi nel ciclo vengono trasformati

... in malato, che esce dal mitocondrio per generare PEP nel citosol, che alimenta la gluconeogenesi

aminoacidi glucogenici che entrano come intermedi del ciclo di Krebs

TABLE 14-4

Glucogenic Amino Acids, Grouped by Site of Entry

Pyruvate

Alanine
Cysteine
Glycine
Serine
Threonine
Tryptophan*

α -Ketoglutarate

Arginine
Glutamate
Glutamine
Histidine
Proline

Succinyl-CoA

Isoleucine*
Methionine
Threonine
Valine

Fumarate

Phenylalanine*
Tyrosine*

Oxaloacetate

Asparagine
Aspartate

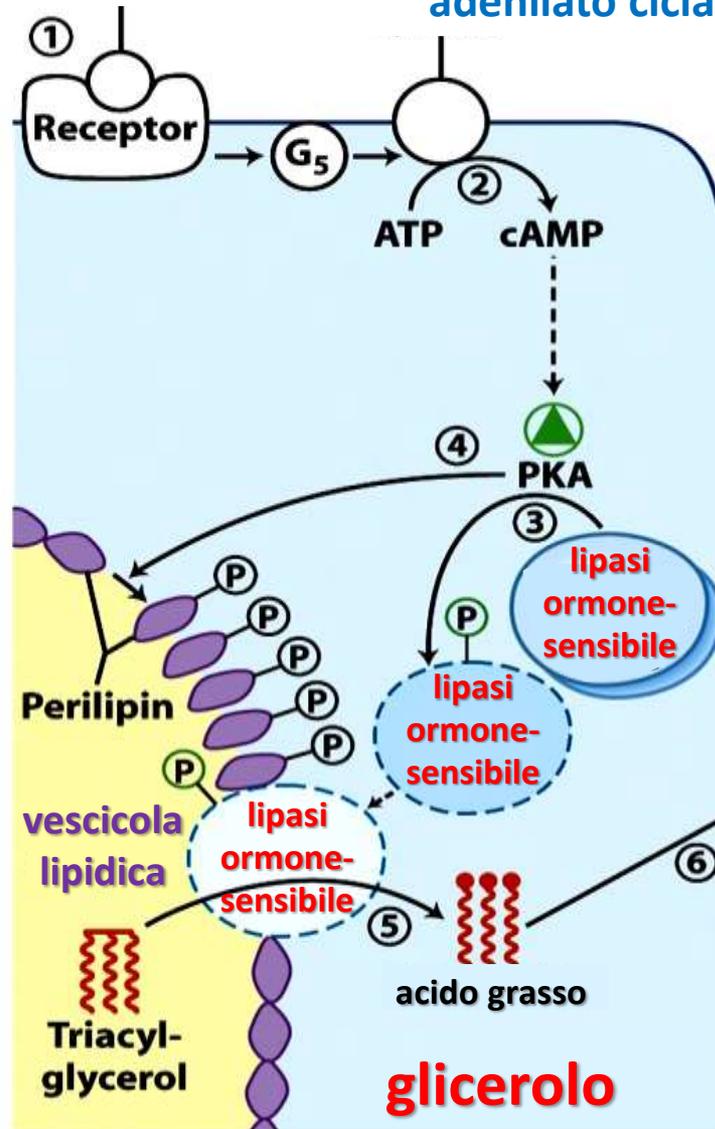
3

Ipoglicemia



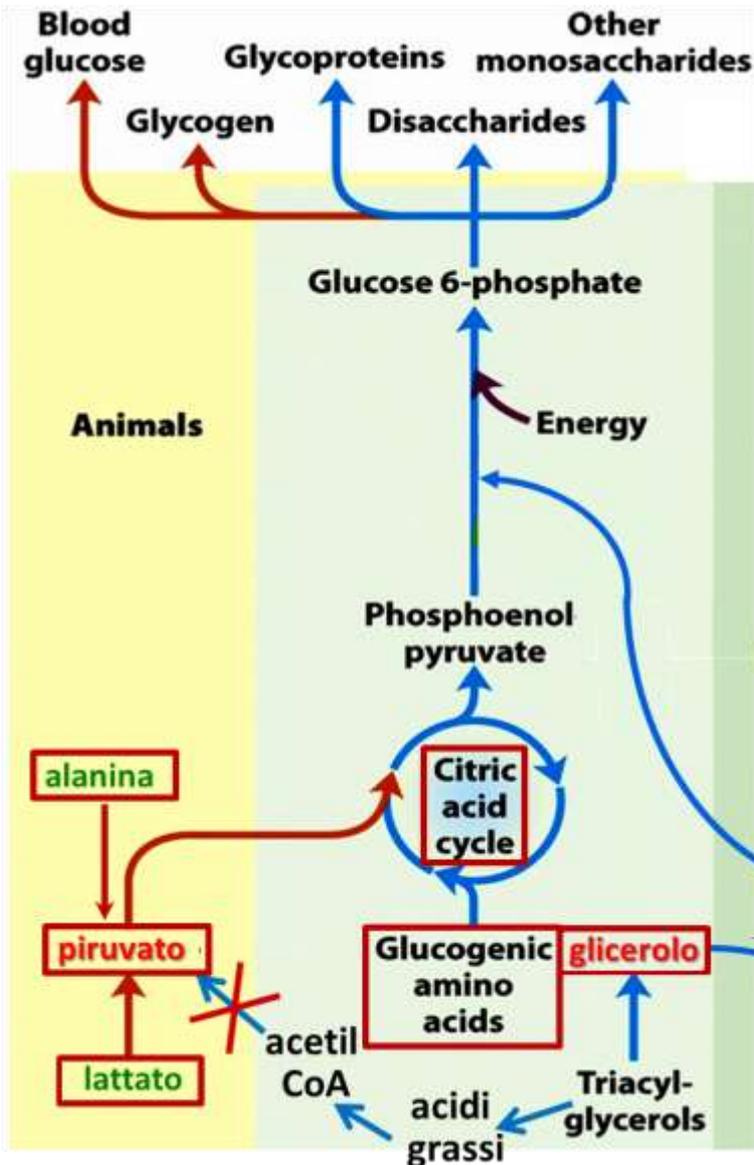
Glucagone

adenilato ciclasi

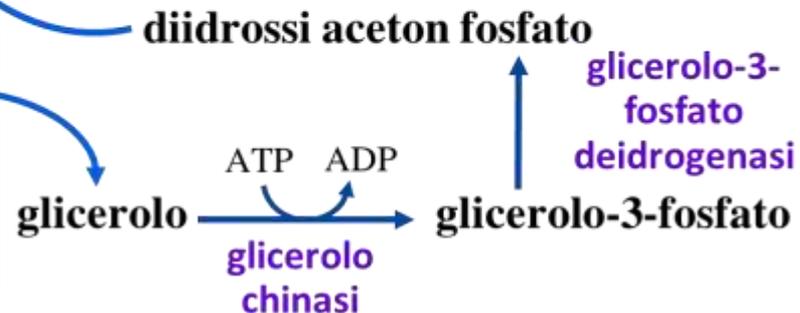


Attiva: → Lipolisi

... molecole di diversa natura vengono trasformate in glucosio attraverso la gluconeogenesi



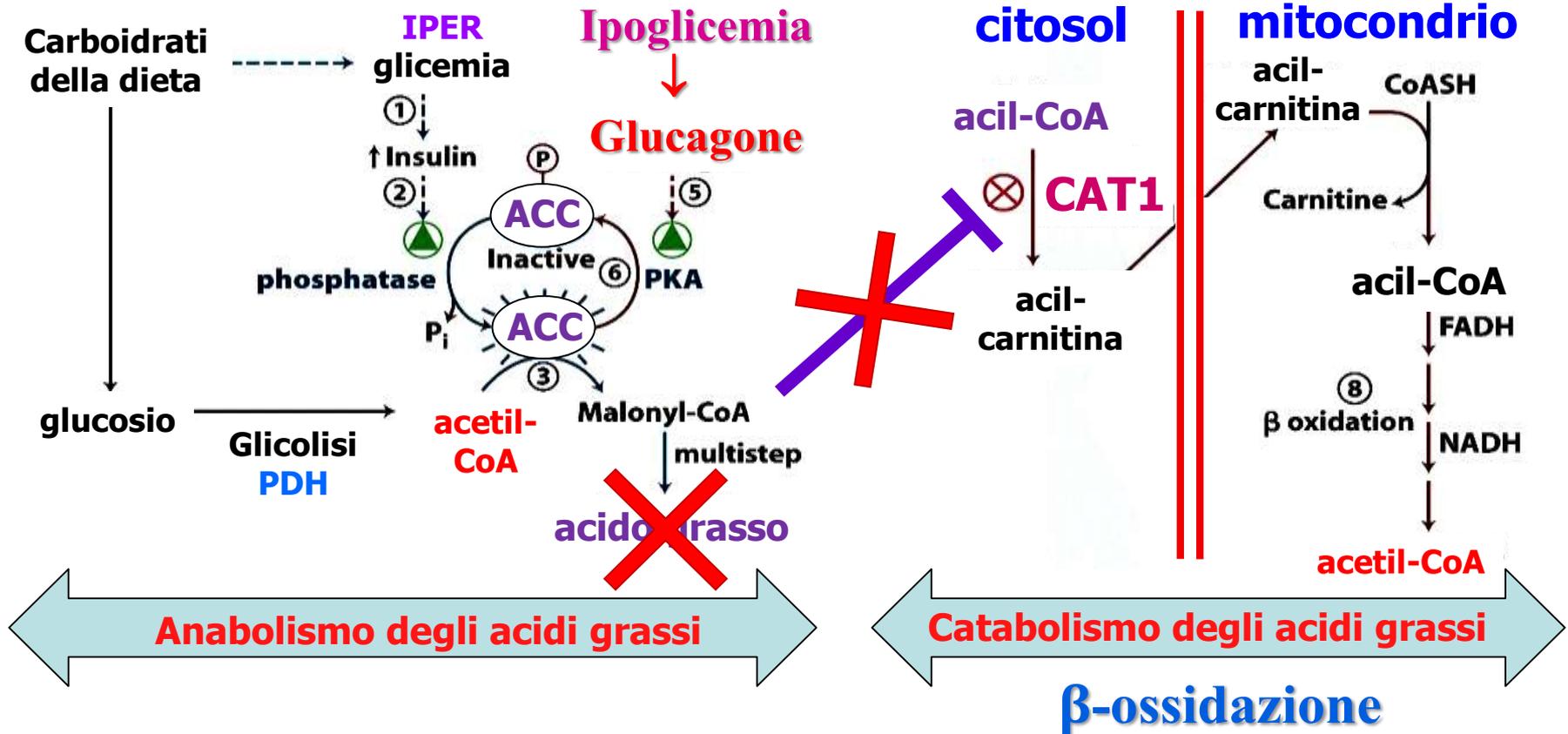
- **lattato** (esercizio anaerobico – muscoli; eritrociti) → **piruvato**
- **alanina** (esercizio aerobico - muscoli, catabolismo delle proteine) → **piruvato**
- **Scheletri di aminoacidi** (intermedi del ciclo di Krebs - fegato - catabolismo delle proteine)
- **glicerolo** (Lipolisi dei trigliceridi)



Attiva: → Beta-ossidazione

attivazione indiretta

3



ACC = Acetil-CoA Carbossilasi

Inibita dal glucagone

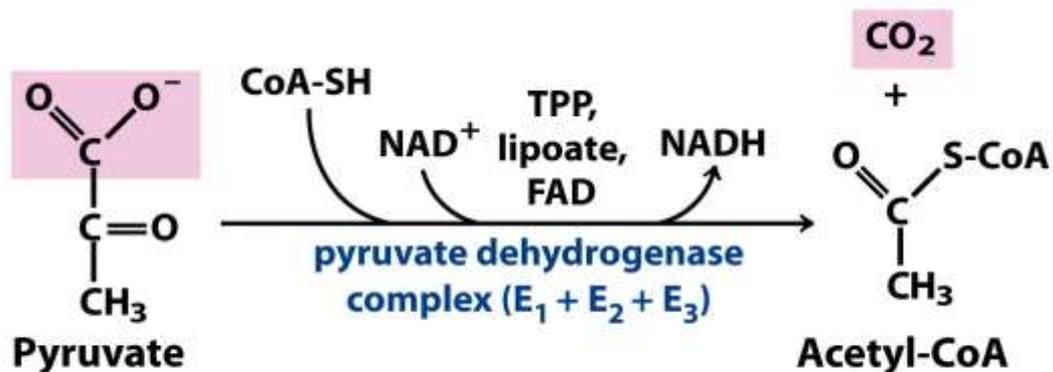
CAT1 = Carnitina-Acil Transferasi 1

Inibita dal malonil-CoA

gli acidi grassi non possono essere trasformati in glucosio???

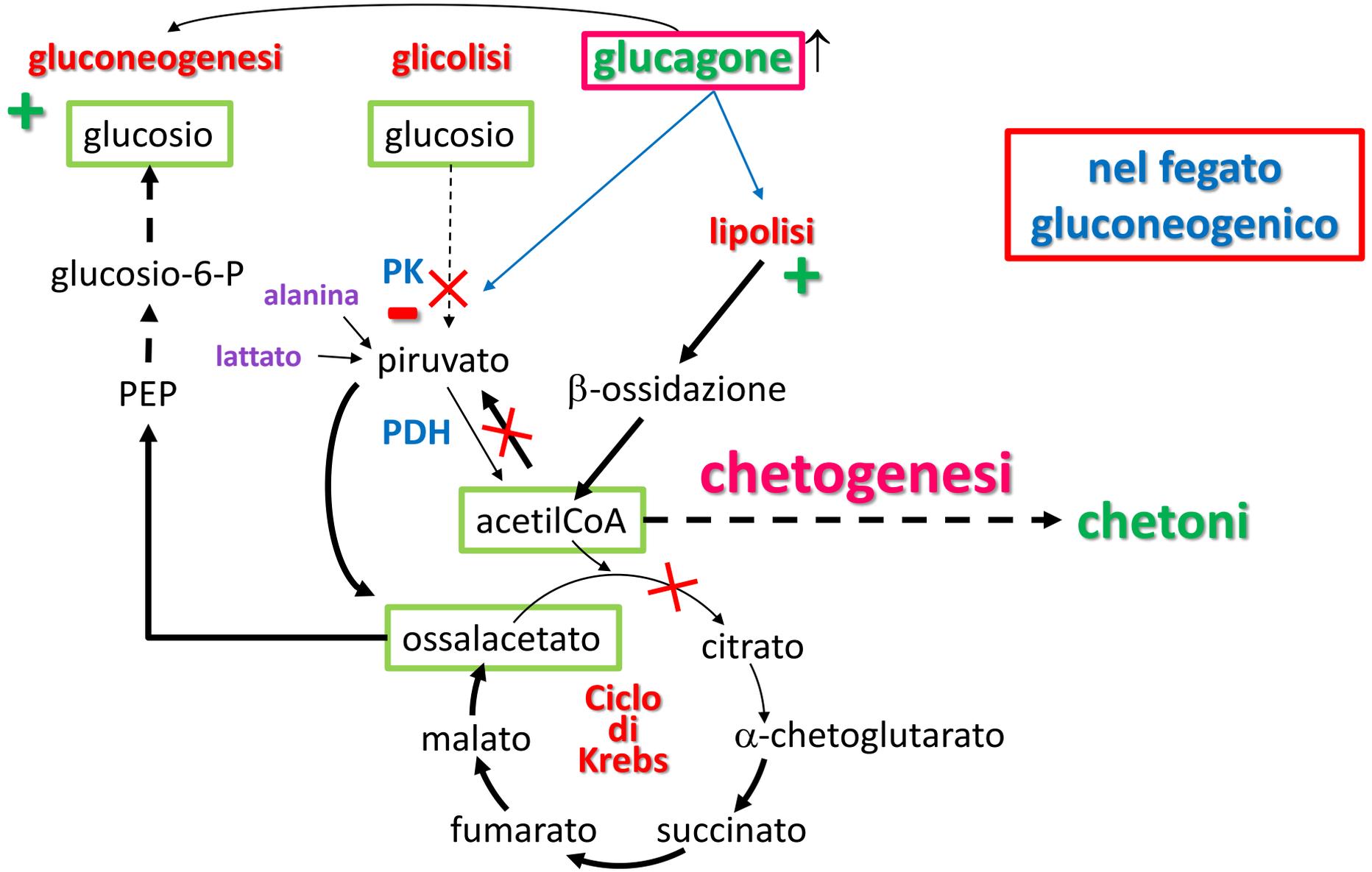
Il catabolismo degli **acidi grassi** produce **acetil CoA**

I **mammiferi** non possono usare **l'acetil CoA** per produrre glucosio in quanto **non esiste un'enzima analogo alla piruvato deidrogenasi (PIR → Acetil-CoA)** che possa ritrasformare Acetil-CoA → PIR



$$\Delta G'^{\circ} = -33.4 \text{ kJ/mol}$$

←
manca l'enzima gluconeogenico



**L'assunzione di notevoli
quantità di alcool inibisce
la gluconeogenesi**



L'**etanolo** ingerito:

- <5% entra nell'epitelio della mucosa gastrica e del primo tratto gastrointestinale (lingua, bocca, esofago e stomaco) in cui viene metabolizzato.
- il resto viene **assorbito nell'intestino** (diffusione passiva) ed **entra nel sangue.** (↑ alcolemia)
 - L'**85-98%** dell'alcol ematico viene **metabolizzato nel fegato.**
 - Il **2-15%** viene **escreto attraverso polmoni** (fiatella tipica) **e reni.**



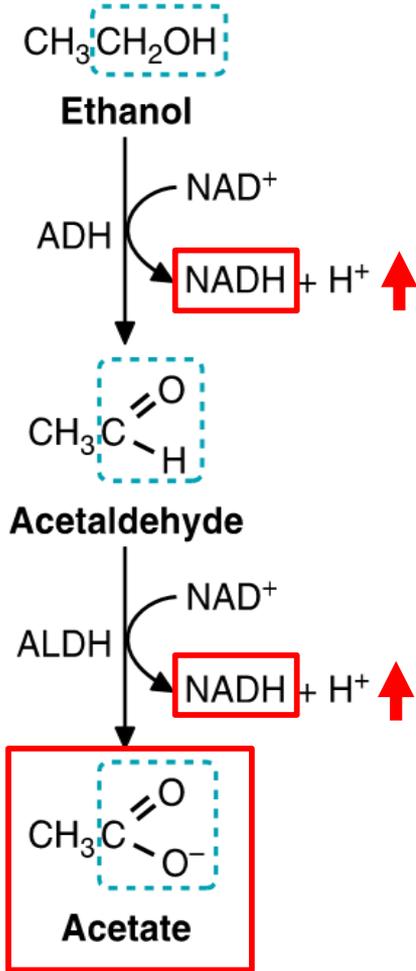
... nel FEGATO viene metabolizzato

- La prima tappa: ossidazione dell'**etanolo** ad **acetaldeide** (**alcol deidrogenasi, ADH**)
- Seconda tappa: ossidazione ad **acetato** (**acetaldeide deidrogenasi, ALDH**)

Si consumano NAD^+
 → aumenta il NADH

Biosintesi acidi grassi

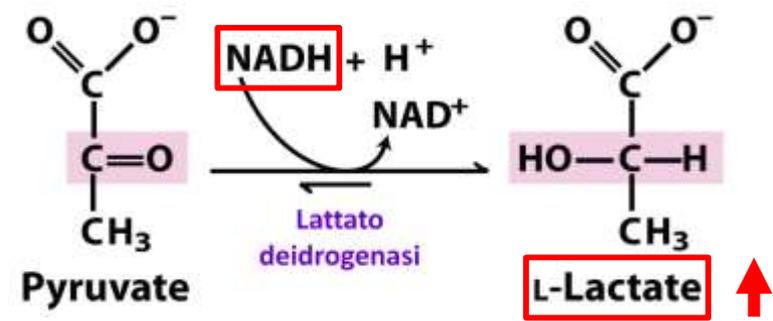
Acetil
CoA



Viene attivata la **lattato deidrogenasi**

nel tentativo di ripristinare il NAD^+

→ Rallenta la gluconeogenesi poiché viene **consumato il piruvato** (che serve per mantenere stabile la glicemia).



L'assunzione di etanolo altera il metabolismo degli acidi grassi e degli zuccheri



1. lo stato di **malnutrizione** tipico degli alcolisti comporta un **ridotto apporto di zuccheri con la dieta**: ciò determina un **aumento dell'attività gluconeogenica del fegato** nel tentativo di ripristinare il livello ematico del glucosio. **Poiché l'alcol impedisce la gluconeogenesi l'alcolista va in ipoglicemia** → nei forti bevitori a digiuno da 14-16 ore si ha ipoglicemia sintomatica e conseguente **svenimento**.
2. l'eccesso di **acido lattico** può provocare **acidosi lattica**.
3. l'eccesso di **acido lattico interferisce con l'escrezione renale dell'acido urico** e provoca la comparsa di **gota**.
4. l'**eccesso di NADH** è un segnale di surplus energetico → **viene spenta la β -ossidazione degli acidi grassi** e viene **attivata la loro biosintesi** → **i grassi si accumulano nel fegato (steatosi)** e inizia il danno epatico da alcol.

Materiale didattico di supporto

- Materiale delle lezioni sarà reperibile nel minisito dell'insegnamento; esso è utile come traccia degli argomenti svolti, ma non sostituisce il libro di testo
- Piattaforma on line Moodle: approfondimenti e test di autovalutazione

Raccomandazione importante: Il materiale delle lezioni è per USO PERSONALE dello studente iscritto al corso di Biochimica per le Scienze Motorie UniFE ed è fatto divieto di diffonderlo in qualsiasi maniera, potendo contenere immagini/filmati per i quali valgono i diritti di copyright.