

**Vie di SINTESI e DEGRADAZIONE
del glucosio
Glicolisi e Gluconeogenesi a confronto**

Generalità

Vie di SINTESI e DEGRADAZIONE

Glicolisi e Gluconeogenesi

Le vie di **sintesi** e **degradazione** di una macromolecola (glucosio, lipidi...) sono separate in **compartimenti cellulari diversi**.

La regolazione delle vie **anaboliche e cataboliche non** potrebbe avere luogo se fossero catalizzate dallo **stesso gruppo di enzimi**.

Le vie anaboliche e cataboliche che hanno in comune gli stessi composti di partenza e gli stessi prodotti finali (glucosio e piruvato) possono avere **molti enzimi in comune**, ma **almeno una delle tappe** deve essere catalizzata nella direzione anabolica ed in quella catabolica da **due enzimi diversi**.

Tali enzimi sono sottoposti a regolazione separata.

Inoltre per **rendere irreversibili** le vie anaboliche e cataboliche è necessario che in ogni direzione esista almeno una **reazione termodinamicamente favorita** in un senso e quindi **sfavorita nel senso opposto**

Le vie metaboliche sono sottoposte ad un **controllo cinetico** da parte delle **concentrazioni**.

Gli **intermedi** anabolici e catabolici che si **accumulano** possono contribuire al **controllo della velocità del metabolismo**.

Regolazione della glicolisi

Il **flusso** attraverso la glicolisi è regolato mediante il controllo di 3 enzimi che catalizzano **reazioni altamente spontanee (esoergoniche)**:

Esochinasi, Fosfofruttochinasi, Piruvato chinasi.

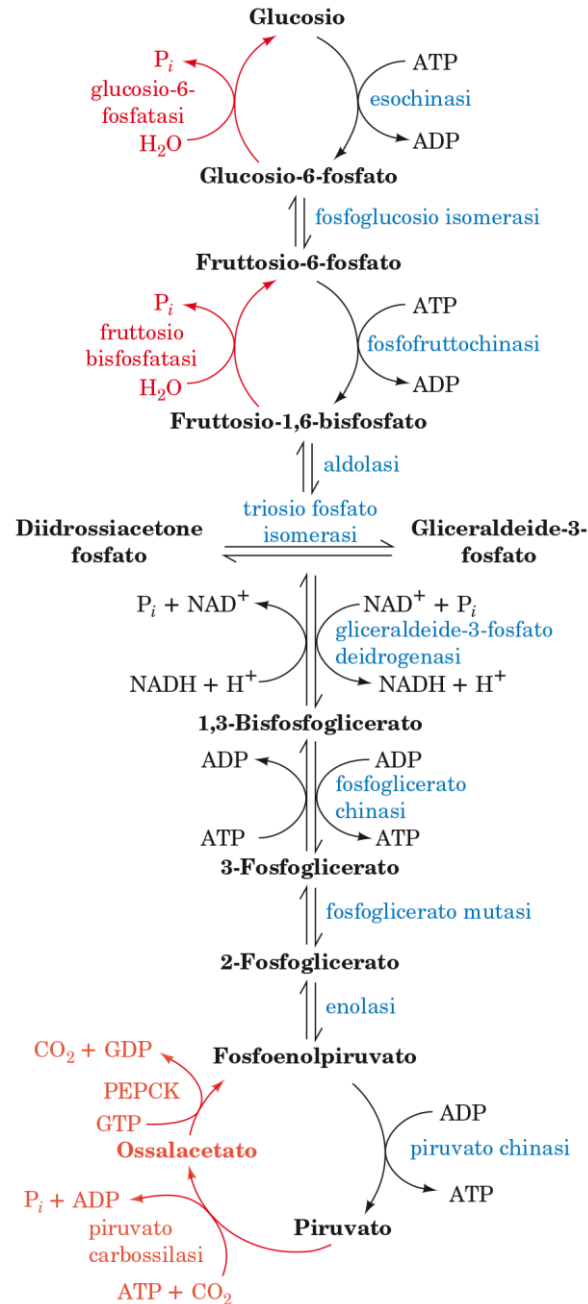
Enzimi glicolitici *	$\Delta G^{\circ'}$ (kJ/mol)	ΔG (kJ/mol)
Esochinasi	-20.9	Irreversibile -27.2
Fosfoglucoio Isomerasi	+2.2	-1.4
Fosfofruttochinasi	-17.2	Irreversibile -25.9
Aldolasi	+22.8	-5.9
Triosofosfato Isomerasi	+7.9	negative
Gliceraldeide 3-fosfato Deidrogenasi se, e Fosfoglicerato Chinasi	-16.7	-1.1
Fosfoglicerato Mutasi	+4.7	-0.6
Enolasi	-3.2	-2.4
Piruvato Chinasi	-23.0	Irreversibile -13.9

*Values in this table from D. Voet & J. G. Voet (2004) Biochemistry, 3rd Edition, John Wiley & Sons, New York, p. 613.

Confronto

Gluconeogenesi

Glicolisi



Gluconeogenesi

Il **glucosio** può essere **sintetizzato** da **precursori non glucidici**

Ha luogo prevalentemente nel **fegato** e nel **rene**

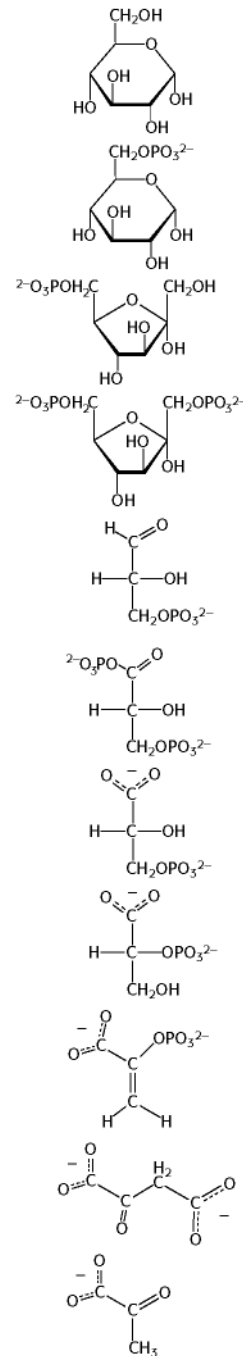
Non è l'inverso della Glicolisi

Le **tre reazioni irreversibili** della glicolisi sono sostituite da nuove reazioni

ΔG -20 kcal/mol
glicolisi

glucosio $\xrightarrow{\text{glicolisi}}$ piruvato

gluconeogenesi
 ΔG -9 kcal/mol



citofosfo

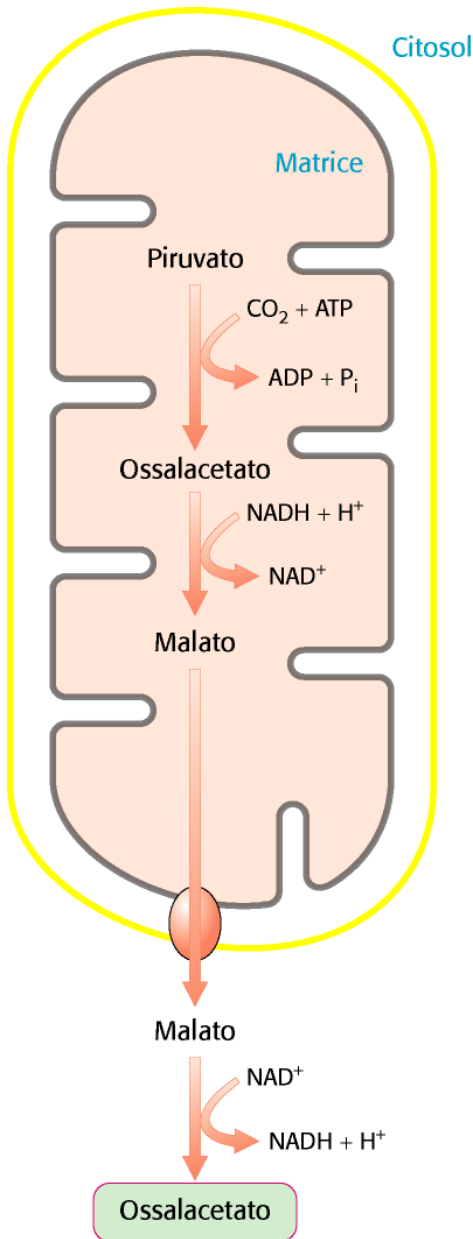
Catabolismo dei triacilgliceroli

2 X

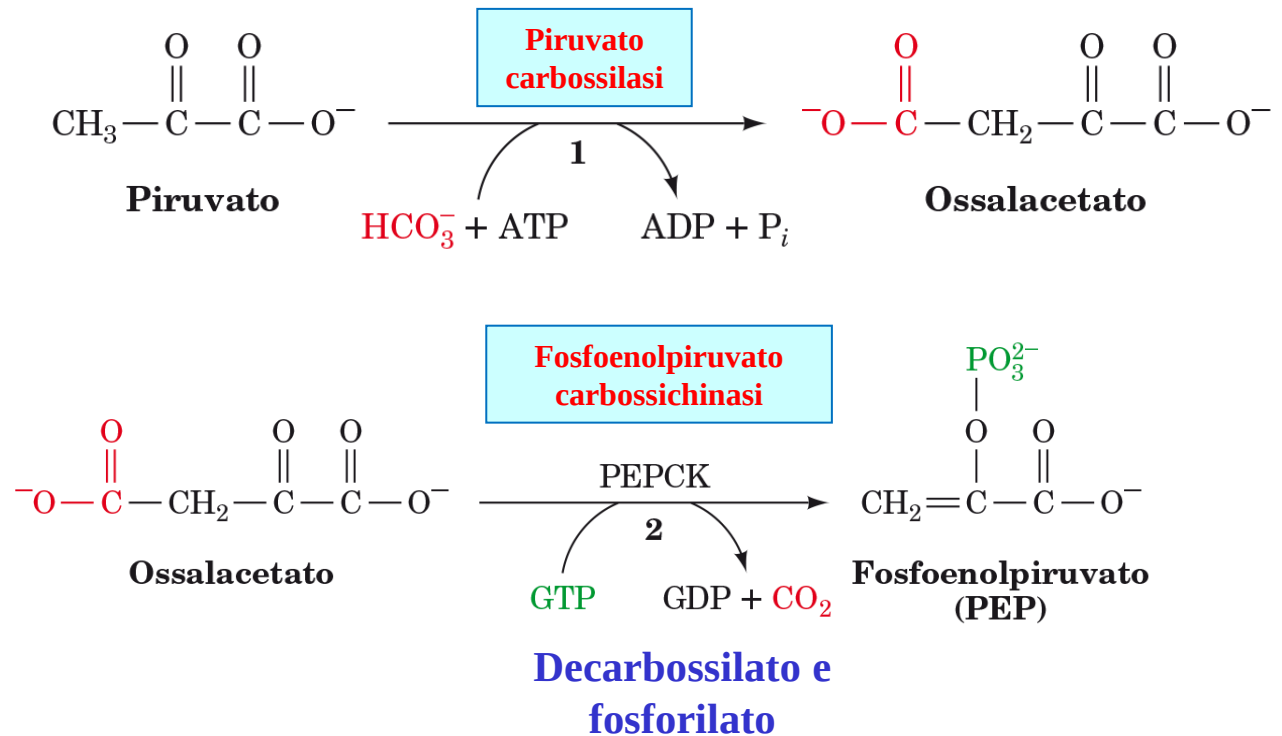
mitocondri

Alcuni amminoacidi

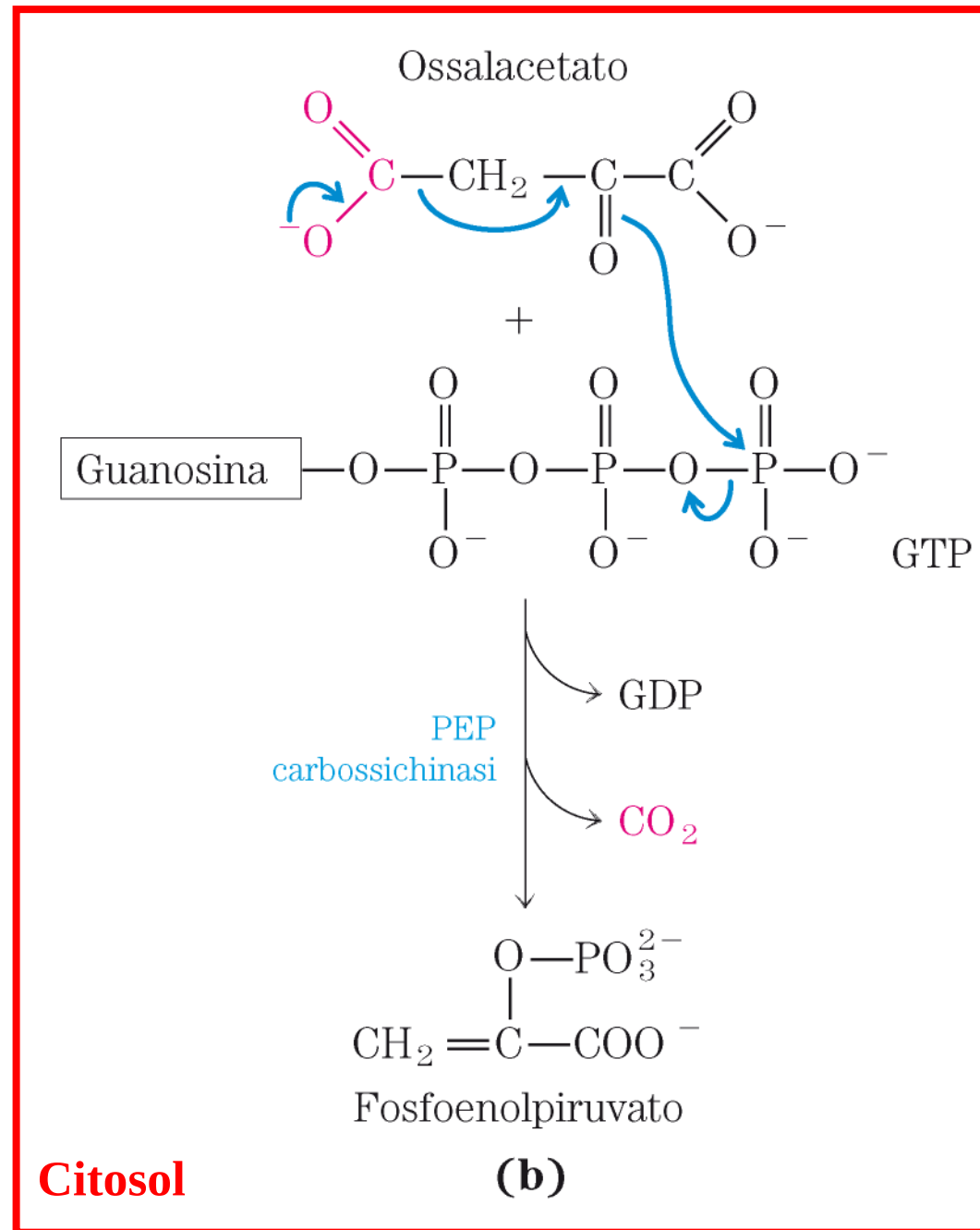
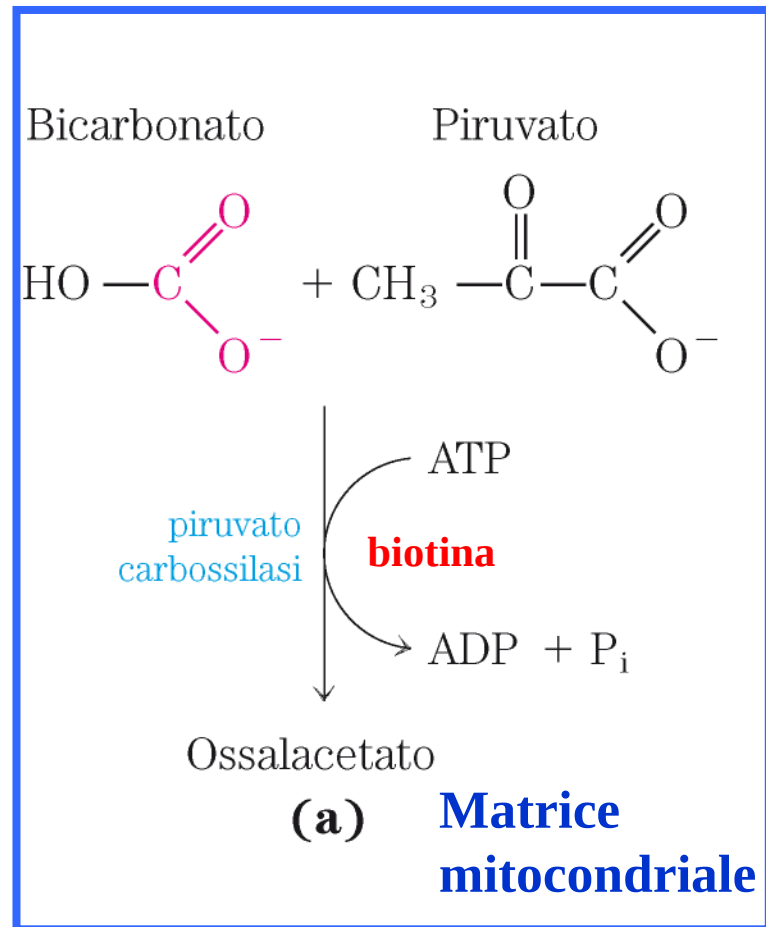
Lattato
Alcuni amminoacidi



La reazione di **decarbossilazione** dell'ossalacetato **favorisce** la formazione del **fosfoenolpiruvato**

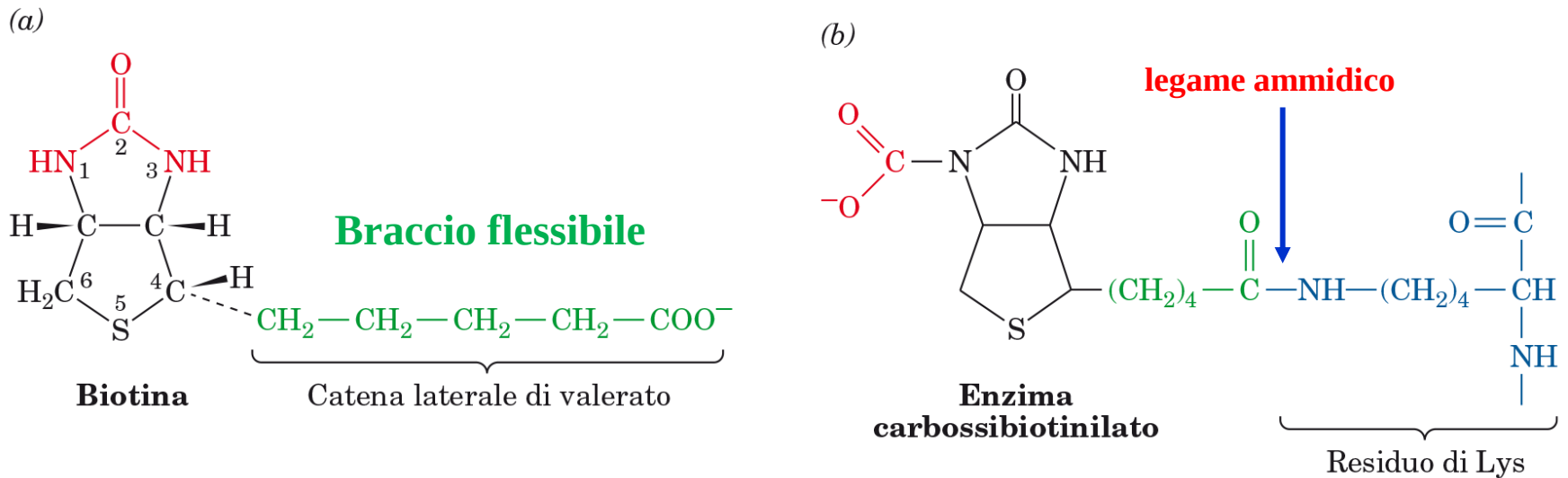


Sintesi del fosfoenolpiruvato dal piruvato



Biotina

La biotina è **legata covalentemente** alla carbossilasi mediante un **legame ammidico** tra il gruppo carbossilico della sua catena laterale di valerato ed il gruppo ϵ -amminico della catena laterale della **Lisina** dell'enzima

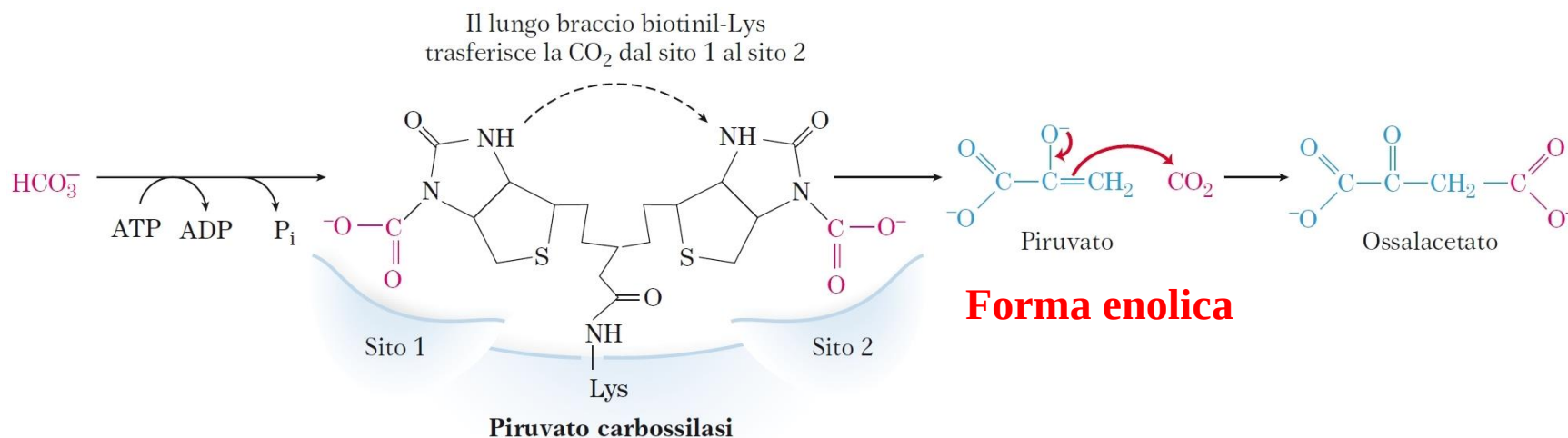


La biotina è un **trasportatore** di **CO₂**

Meccanismo piruvato carbossilasi

La reazione avviene in **2 fasi** in **2 diversi sottositi** dello stesso enzima

Il **braccio flessibile** della biotina (14Å) *trasporta l'anello biotinico da un sito all'altro*

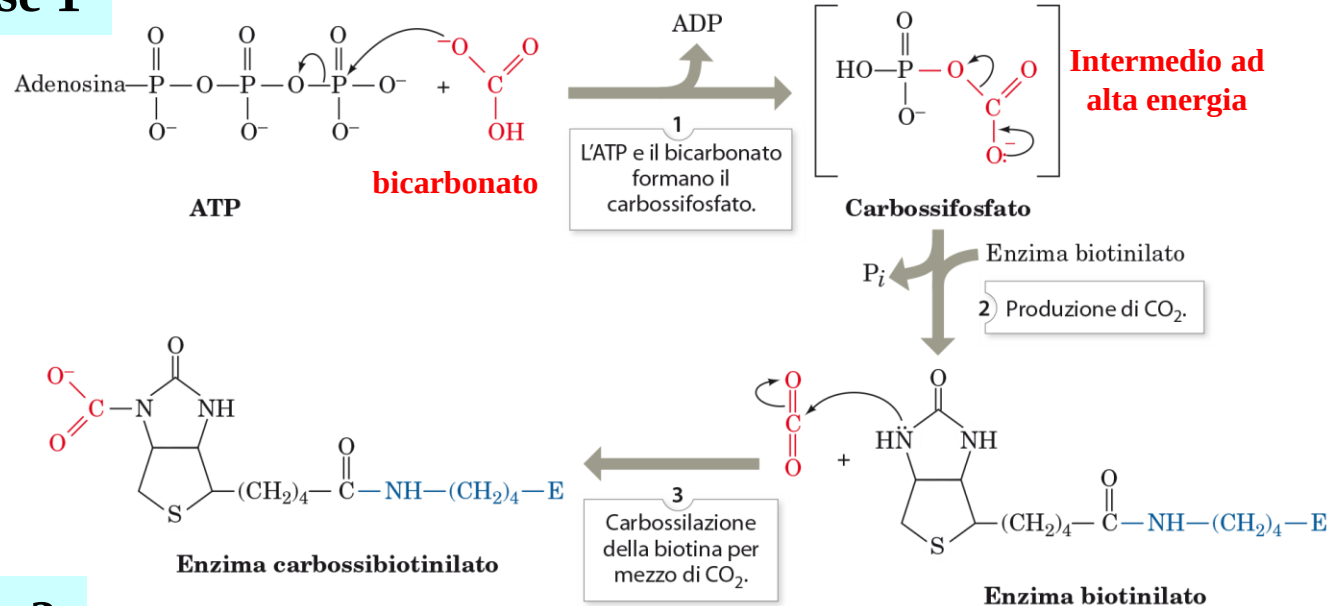


Meccanismo Piruvato Carbossilasi

Fase 1

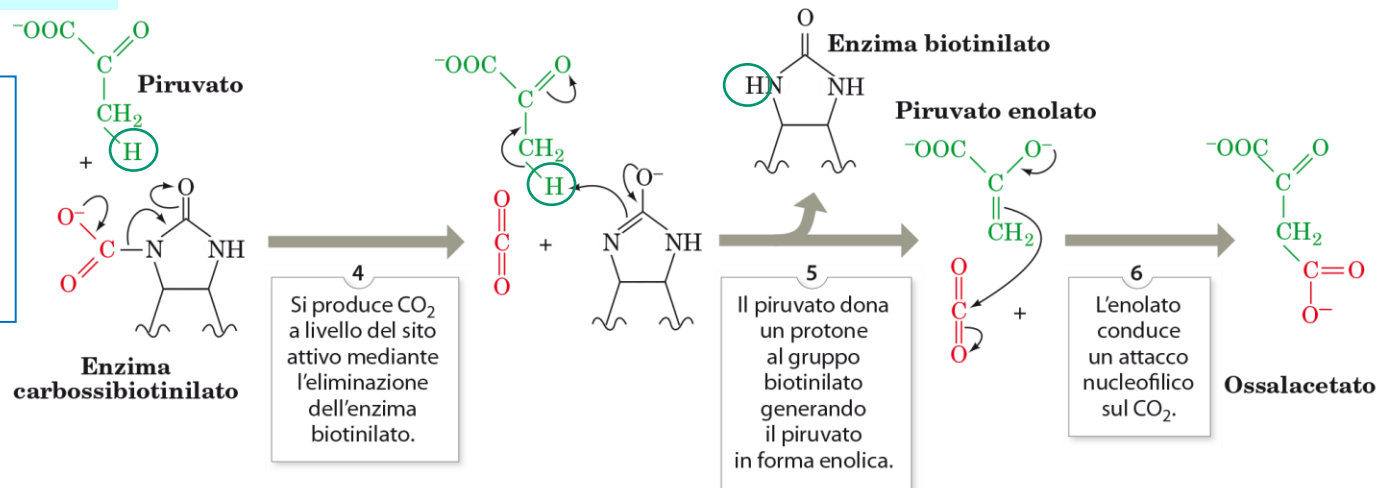
Il legame di **CO₂** con la **biotina** è una **reazione esoergonica**

Il **gruppo carbossilico** legato alla biotina è quindi **attivato rispetto allo ione bicarbonato** e può essere **trasferito** ad un'altra molecola **senza richiedere altra energia libera**



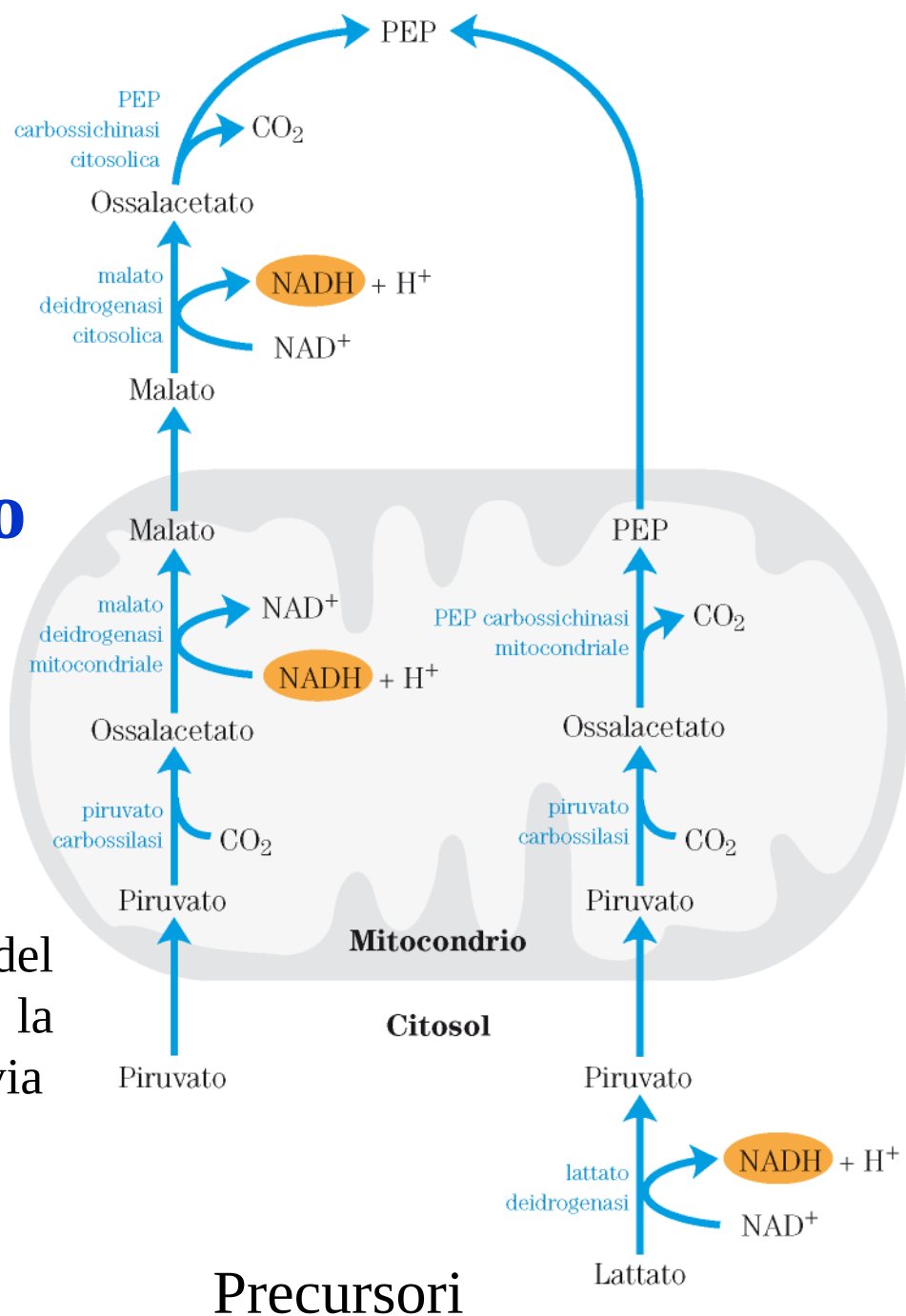
Fase 2

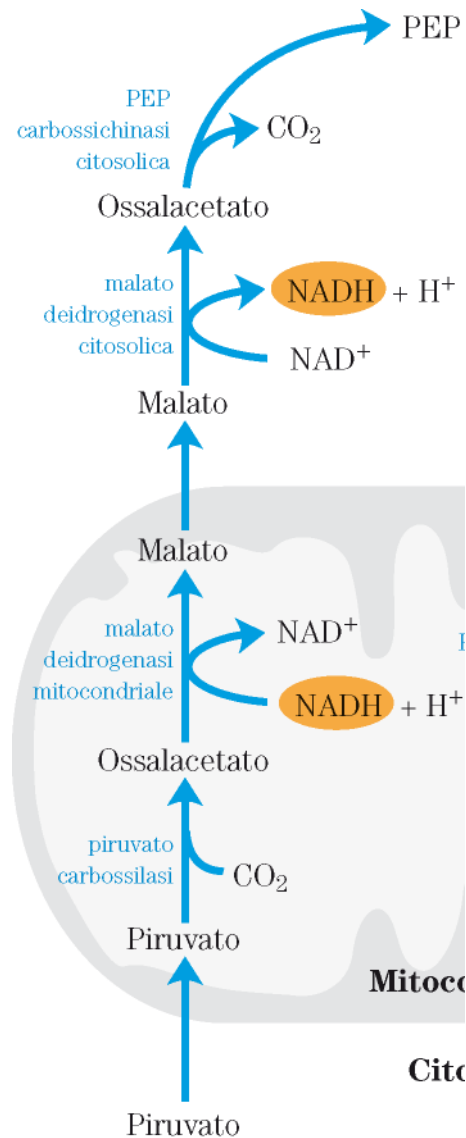
Il **gruppo carbossilico attivato** è **trasferito** dalla carbossibiotina al **piruvato** in una **reazione a 3 tappe** che forma ossalacetato



Vie alternative da piruvato a fosfoenolpiruvato

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





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?

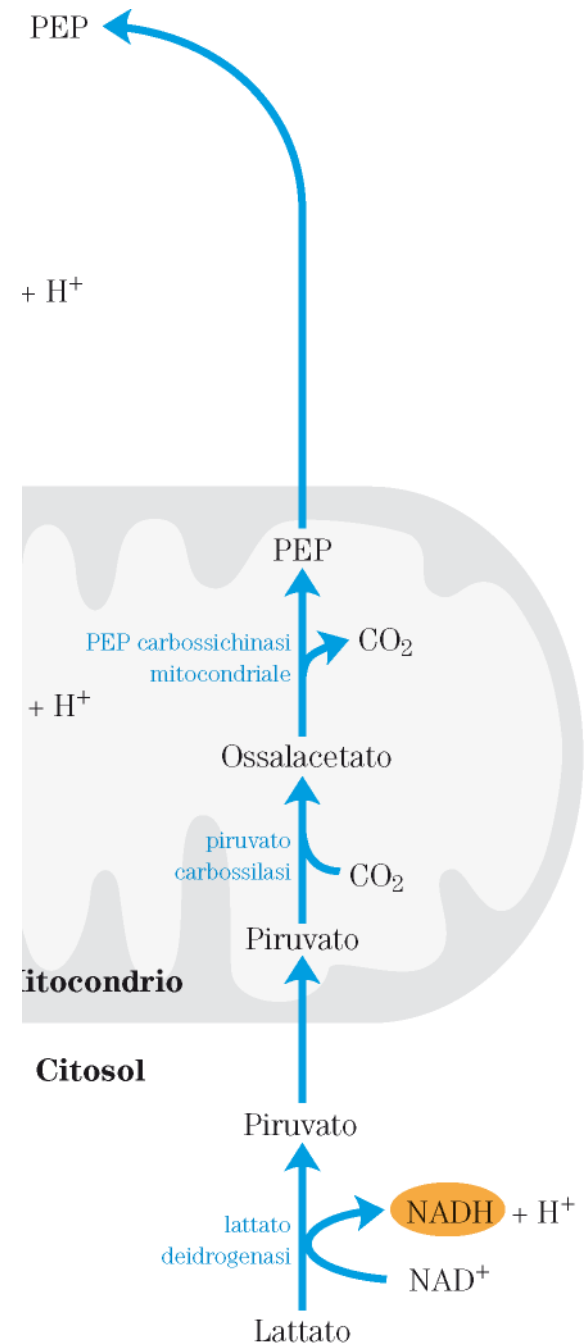
Per *portare nel citosol equivalenti riducenti* sotto forma di **NADH**, che verranno poi utilizzati nelle reazioni riduttive della gluconeogenesi

Precursore il lattato

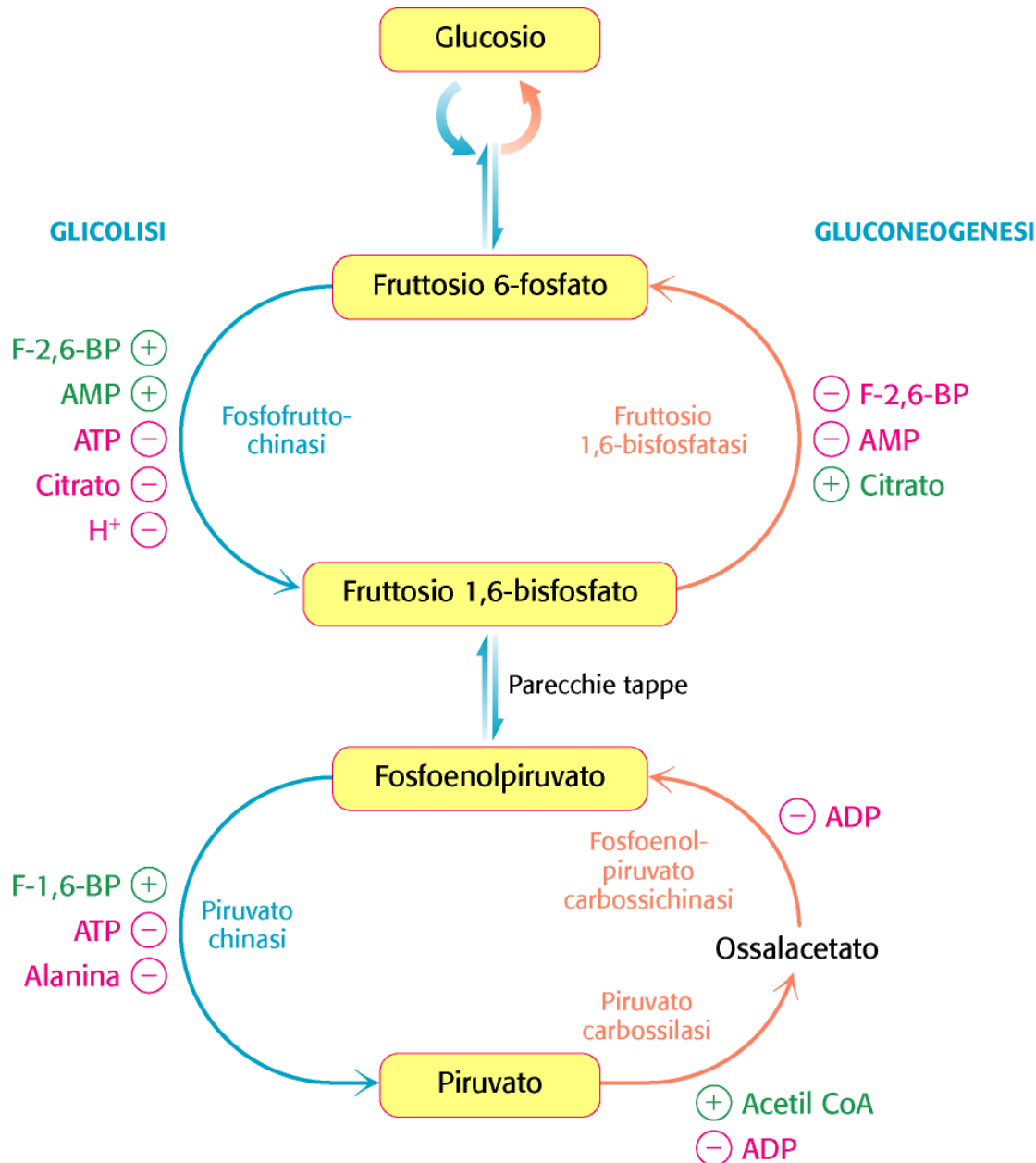
Anche **NADH** prodotto *dall'ossidazione del lattato* viene utilizzato per la gluconeogenesi.

Poiché viene *prodotto nel citosol*, in questo caso non è necessaria l'esportazione del malato

L' *ossalacetato viene convertito in PEP* da una carbossichinasi mitocondriale e PEP passa la membrana mitocondriale come tale



Regolazione reciproca della Gluconeogenesi e della glicolisi nel fegato



La regolazione allosterica è il principale sistema di regolazione.

La concentrazione di **fruttosio 2,6-bisfosfato** è **elevata** nello stato **alimentato** ed è **bassa** nello stato di **digiuno**.

Un'altra regolazione importante è l'**inibizione** della **piruvato chinasi** mediante **fosforilazione** durante il digiuno.

Il ciclo di Cori

Il **lattato** formato nel **muscolo attivo** viene convertito in glucosio dal fegato. Questo ciclo sposta al fegato una parte del carico metabolico del muscolo attivo.

