

La gluconeogenesi non è la glicolisi percorsa a ritroso

A causa della limitatezza delle riserve di glicogeno e della necessità che, in condizioni protratte di digiuno o di ridotta alimentazione, il glucosio sia continuamente disponibile, è essenziale per l'organismo che questo zucchero possa essere sintetizzato anche a partire da sostanze diverse dai carboidrati e presenti nell'organismo in quantità maggiori di questi ultimi. In teoria queste sostanze potrebbero essere sia i lipidi di riserva sia le proteine, ma in pratica solo queste ultime, o più esattamente gli amminoacidi che le costituiscono, possono essere trasformati in glucosio in misura rilevante; dei lipidi di riserva può essere trasformato in glucosio soltanto lo scheletro di glicerolo, che rappresenta solo circa il 5% del totale degli atomi di carbonio di un trigliceride; infatti, a parte lo scheletro di glicerolo, gli animali non hanno la possibilità di trasformare gli acidi grassi o qualche intermedio del metabolismo di queste sostanze in glucidi.

Le proteine cellulari subiscono un continuo ricambio; esiste un equilibrio tra gli amminoacidi forniti dalla digestione delle proteine alimentari e dalla degradazione delle proteine cellulari, gli amminoacidi utilizzati per la biosintesi proteica e quelli che sono degradati previa trasformazione in intermedi di altre vie metaboliche o in glucosio. In quest'ultimo caso la via metabolica coinvolta è detta **gluconeogenesi**, attiva nel fegato con la funzione di produrre glucosio quando questo scarseggia, in particolare in corso di digiuno prolungato. Infatti in queste condizioni la glicemia tende a diminuire determinando problemi di approvvigionamento in quei tessuti (o cellule) che non possono prescindere dal glucosio come fonte energetica (per esempio, cervello e globuli rossi). La gluconeogenesi epatica sintetizza glucosio prima di tutto a partire dal lattato; questo viene prodotto principalmente da cellule muscolari e globuli rossi

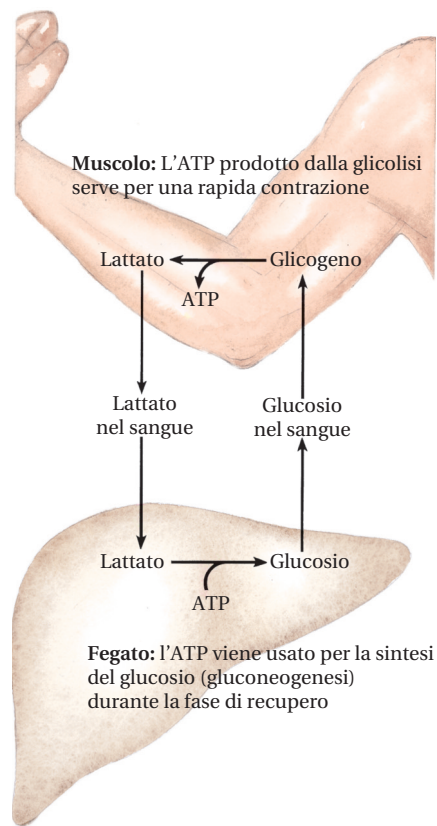


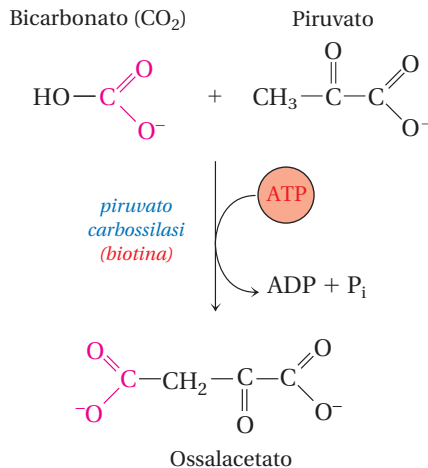
Figura Il ciclo di Cori: correlazioni metaboliche tra fegato e tessuto muscolare.

per riduzione del piruvato della glicolisi e quindi immesso in circolo. Ne risulta un ciclo (**ciclo di Cori**) tra il glucosio consumato nella glicolisi muscolare ed eritrocitaria e quello prodotto attraverso la gluconeogenesi epatica, due processi collegati attraverso il lattato prodotto nella prima e consumato nella seconda (**figura**). Oltre che come fonte di glucosio, la gluconeogenesi ha grande importanza perché alcuni suoi intermedi fanno parte anche di altre vie e, come detto, il suo substrato di partenza, l'a-

cido piruvico, è il prodotto ultimo della glicolisi. La gluconeogenesi è perciò un importante anello di congiunzione tra vie metaboliche diverse permettendo l'interconversione dei loro intermedi.

Le principali sostanze che possono essere utilizzate dalle cellule epatiche per produrre glucosio sono aminoacidi, lattato e piruvato, ma non acidi grassi. Stante l'impossibilità di trasformare in glucosio gli acidi grassi, gran parte degli aminoacidi contenuti nelle proteine possono essere trasformati in glucosio, previa conversione in piruvato, ossalacetato o altri intermedi della gluconeogenesi. La gluconeogenesi ha dunque inizio dal piruvato e si conclude con la formazione di glucosio, *ma la glicolisi non è percorsa a ritroso*: infatti solo alcune delle reazioni glicolitiche sono reversibili e vengono catalizzate dallo stesso enzima implicato nella gluconeogenesi.

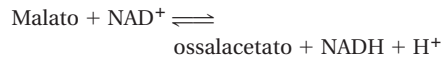
Nella prima tappa della gluconeogenesi il piruvato è trasferito all'interno del mitocondrio dove viene *carbossilato* (addizione di CO₂) dalla *piruvato carbossilasi*, un enzima biotina- e ATP-dipendente, trasformandosi in ossalacetato:



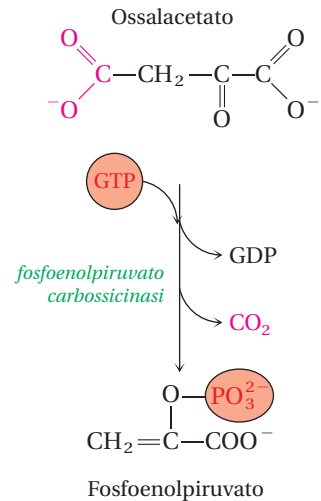
Questa reazione è molto importante perché l'ossalacetato così prodotto, oltre a prendere parte alla gluconeogenesi nel citosol, entra anche nella via ossidativa terminale mitocondriale nota come ciclo dell'acido citrico. Per proseguire nella gluconeogenesi, l'ossalacetato, che non può attraversare la membrana mitocondriale, deve essere convertito in malato in una reazione catalizzata dalla *malato deidrogenasi mitocondriale*:



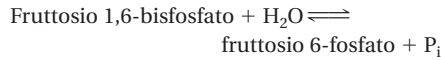
Il malato esce dal mitocondrio e passa nel citoplasma, dove viene riconvertito in ossalacetato dalla *malato deidrogenasi citosolica*:



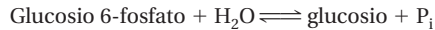
A questo punto l'ossalacetato è trasformato in fosfoenolpiruvato dalla *fosfoenolpiruvato carbossilasi*, con consumo di una molecola di GTP (analogo dell'ATP):



Successivamente la gluconeogenesi ripercorre a ritroso le tappe della glicolisi, catalizzate dai medesimi enzimi fino alla formazione di fruttosio 1,6-bisfosfato. L'enzima *fruttosio 1,6-bisfosfatasi* (diverso dalla fosfofruttocinasi della glicolisi) idrolizza il legame di estere fosforico in posizione 1 di fruttosio 1,6-bisfosfato producendo fruttosio 6-fosfato:



Il fruttosio 6-fosfato è isomerizzato a glucosio 6-fosfato (tappa 2 della glicolisi); infine, questo è idrolizzato a glucosio dalla *glucosio 6-fosfatasi*, un enzima presente *soltanto* negli epatociti (e, in modo poco rilevante, nel rene) che pertanto sono le uniche cellule che possono distribuire glucosio al resto dell'organismo.



Infatti il glucosio così prodotto viene immesso in circolo, determinando un aumento della glicemia. Da un punto di vista energetico, la sintesi di una molecola di glucosio a partire da due molecole di piruvato costa complessivamente quattro molecole di ATP e due di GTP (**tabella**). Considerando che la trasformazione di una mole di glucosio in due moli di piruvato nella glicolisi ha una resa netta di due moli di ATP, ne risulta che glicolisi e gluconeogenesi non devono decorrere contemporaneamente perché ne risulterebbe un ciclo futile che sprecherebbe energia metabolica. Per questo e altri motivi glicolisi e gluconeogenesi sono attentamente regolate sia in funzione delle esigenze metaboliche dell'organismo sia per evitare che siano attive contemporaneamente (vedi la scheda 7.3 «La regolazione della glicolisi e della gluconeogenesi»).

Tabella Spesa energetica per la sintesi di una molecola di glucosio a partire da due molecole di piruvato

Reazione	Moli di ATP (GTP) per moli di glucosio
Piruvato carbossilasi (×2)	-2
Fosfoenolpiruvato carbossicinasi (×2)	-2
Fosfoglicerato cinasi (×2)	-2
TOTALE	-6