

Glukoneogeneza - synteza glukozy z prekursorów niecukrowych

Glukoneogeneza zachodzi przede wszystkim w wątrobie oraz w korowej warstwie nerek (ok. 1/10 produkcji wątrobowej). Glukoza jest podstawowym materiałem energetycznym mózgu (dziennie zapotrzebowanie ≈ 120 g) oraz ważnym źródłem energii dla erytrocytów. Zawartość wolnej glukozy w płynie ustrojowym wynosi około 20 g, a ilość łatwo dostępnej glukozy z glikogenu — ok. 190 g; zapasy te pokrywają zapotrzebowanie na około 1 dzień, dlatego organizm wytwarza glukozę z prekursorów nie-węglowodanowych. Glukoneogeneza nie jest prostą odwrotnością glikolizy — niektóre etapy są omijane przez specyficzne enzymy.

Prekursory niecukrowe glukozy

- mleczan,
- aminokwasy (głównie alanina),
- glicerol – wprowadzany do szlaku jako fosfodihydroksyaceton (DHAP).

Enzymy glukoneogenezy są zlokalizowane głównie w cytoplazmie, z wyjątkiem karboksylazy pirogronianowej obecnej w mitochondriach oraz glukozo-6-fosfatazy związanej z luminalną stroną błony siateczki śródplazmatycznej (ER).

Enzymy glikolizy (kluczowe)

- heksokinaza,
- fosfofruktokinaza-1 (PFK-1),
- kinaza pirogronianowa.

Enzymy glukoneogenezy

- glukozo-6-fosfataza,
- fruktozo-1,6-bisfosfataza,
- karboksykinaza fosfoenolopirogronianowa (PEPCK),
- karboksylaza pirogronianowa.

Przebieg konwersji: pirogronian $\rightarrow$ szczawiooctan $\rightarrow$ fosfoenolopirogronian. Reakcja ta omija nieodwracalny etap kinazy pirogronianowej glikolizy i wymaga specyficznych

enzymów.

Karboksylaza pirogronianowa ma biotynę jako grupę prostetyczną. Biotyna pełni rolę koenzymu przenoszącego CO₂; ulega karboksylacji, gdy acetylo-CoA wiąże się z enzymem. Acetylo-CoA działa jako aktywator allosteryczny karboksylazy pirogronianowej.

Mechanizm (uproszczony):

1. etap I - z ATP na atom N-1 biotyny przyłączany jest CO₂ i powstaje karboksybiotyna (biotyna z przyłączoną grupą karboksylową),
2. etap II - grupa karboksylowa jest przekazywana na pirogronian, tworząc szczawiooctan. Wysokie stężenie acetylo-CoA jest sygnałem, że dostępne są substraty do syntezy szczawiooctanu.

Gdy jest dużo ATP, szczawiooctan może być wykorzystywany w glukoneogenezie; przy niedoborze ATP szczawiooctan łączy się z acetylo-CoA i wchodzi do cyklu Krebsa.

Ostatni etap glukoneogenezy w świetle ER

- glukoza-6-fosforan przenoszony jest przez białko T1 do światła ER,
- ulega hydrolizie do glukozy z udziałem glukoza-6-fosfatazy,
- glukoza i Pi (fosforan nieorganiczny) są następnie przenoszone do cytoplazmy za pomocą pary białek transportujących,
- nośnik glukozy jest podobny do białek typu GLUT występujących w błonie komórkowej,
- do przekształcenia cytoplazmatycznego glukoza-6-fosforanu w wolną glukozę potrzeba kilku białek transportujących i enzymatycznych (w literaturze opisuje się kompleks białek),
- mózg i mięśnie nie zawierają glukoza-6-fosfatazy, dlatego wolna glukoza nie może być syntetyzowana w tych organach.

Regulacja

- przeciwstawna regulacja: gdy jeden szlak jest nieaktywny, drugi jest zazwyczaj aktywny,
- szybkość glikolizy zależy m.in. od stężenia glukozy i fruktozo-2,6-bisfosforanu, natomiast szybkość glukoneogenezy od stężenia mleczanu i innych prekursorów glukozy,
- stężenie fruktozo-2,6-bisfosforanu jest wysokie w stanie po posiłku (stymuluje glikolizę) i niskie podczas głodu (ułatwia glukoneogenezę).



Podczas głodowania dominuje glukoneogeneza. W sytości, po posiłku, uwalniana jest insulina — stymuluje ona aktywność oraz ekspresję enzymów glikolitycznych (np. PFK-1) oraz dwufunkcyjnego enzymu PFK-2/FBPase-2, który reguluje poziom fruktozo-2,6-bisfosforanu.